

## **Optimização terapêutica da Pneumonia Eosinofílica. A propósito de um caso clínico.**

### **Optimization of therapeutic approach to eosinophilic pneumonia. Case report**

Graça Loureiro<sup>1</sup>, Carlos Loureiro<sup>2</sup>, Celso Chieira<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Interna Complementar de Imunoalergologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra*

<sup>2</sup>*Assistente Graduado de Imunoalergologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra*

<sup>3</sup>*Director de Serviço de Imunoalergologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra*

#### **Resumo**

Apresenta-se caso clínico de doente do sexo feminino, com 44 anos de idade, que apresenta quadro de astenia, dispneia para pequenos e médios esforços, tosse seca e emagrecimento não quantificado. O estudo complementar realizado revelou eosinofilia e infiltrado pulmonar bilateral. O prosseguimento do estudo concluiu tratar-se de Pneumonia eosinofílica. Após oito meses de corticoterapia sistémica associada a corticoterapia inalada, apresenta-se assintomática, mantendo padrão ventilatório obstrutivo das pequenas vias aéreas. Foi associado antagonista dos leucotrienos, montelukast, e após 4 meses de tratamento assistiu-se à normalização do estudo funcional respiratório. Tem mantido esta opção terapêutica.

A propósito deste caso clínico, foca-se a abordagem diagnóstica das doenças pulmonares com eosinofilia, bem como a optimização terapêutica – corticóide e antileucotrieno – no controlo clínico, radiológico e funcional.

#### **Summary**

*We report a case of a 44 year old female with complaints of skin rash, exercise induced dyspnea, cough and weight loss. In September 1996 she was medicated with inhaled budesonide and oral prednisolone. The tests performed revealed: eosinophilia (18%), thorax radiographic showed "bilateral pulmonary infiltrates", hypoxemia, small airways obstruction, normal bronchofibroscopy and bronchoalveolar lavage. The computed tomography scan showed "fibrosis and ground-glass opacification in middle and lower lobes". It was performed a lung biopsy that revealed: "interstitial pneumonitis".*

*Therapy with oral prednisolone 60mg was started with progressive reduction during 8 months. Since then she was asymptomatic, having inhaled budesonide, but with persistent small airways obstruction. In April 2001 a leukotriene antagonist (montelukast) was associated. Four months after, the pulmonary function test became normal.*

*After this case we discuss the importance of a correct differential diagnosis of the eosinophilic pulmonary diseases and their early treatment. We discuss the therapeutic optimisation – corticosteroid and leukotriene antagonist - to clinic, radiologic and functional control.*

**Palavras-chave: Pneumonia eosinofílica, corticosteróides, anti-leucotrienos.**

## INTRODUÇÃO

A Pneumonia Eosinofílica (PE) é uma doença rara, inicialmente descrita por Carrington *et al*<sup>1</sup>, e insere-se nas síndromes eosinofílicas com infiltrado pulmonar<sup>2</sup>. A classificação<sup>3</sup> destas entidades nosológicas foi recentemente reformulada (Quadro 1).

A abordagem diagnóstica do doente com doença pulmonar eosinofílica, baseia-se na complementaridade do quadro clínico e dados radiológicos, laboratoriais e funcionais. A PE ocorre habitualmente em mulheres de idade média<sup>4,5</sup>. Como revisto por Allen *et al*<sup>3</sup>, apresenta-se habitualmente de modo insidioso, com quadro clínico caracterizado por tosse (90 %), febre (87 %), dispneia (57 %) e emagrecimento (57 %)<sup>3</sup>. A eosinofilia é em 80 % dos casos superior a 6% e a velocidade de sedimentação (VS) encontra-se aumentada; níveis elevados de IgE, factores reumáticos ou imunocomplexos podem ser encontrados. Caracteristicamente o infiltrado pulmonar apresenta-se como infiltrado periférico bilateral em “imagem inversa de edema pulmonar”. A TAC esclarece a natureza do infiltrado periférico. A avaliação funcional respiratória apresenta habitualmente um padrão ventilatório restritivo com capacidade de difusão diminuída, reflectindo a natureza intersticial da PE; no entanto o componente obstrutivo pode estar presente. O lavado bron-

coalveolar (LBA) evidencia uma alveolite eosinofílica. A etiologia da PE não é conhecida, mas está esclarecido que se caracteriza por um infiltrado de eosinófilos e linfócitos T tipo Th2, no interstício, resultando em lesão pulmonar, evidenciada pela biópsia pulmonar.

O prognóstico é bom, dependente da instituição precoce de corticoterapia sistémica. A duração do tratamento não está esclarecida, estando descritas recaídas<sup>6</sup> e anomalias residuais da função das pequenas vias aéreas<sup>3,4,5</sup>.

A propósito do caso apresentado revê-se a imunopatogenia da doença, fundamentando a optimização terapêutica, corticóide e antileucotrieno, no controlo funcional residual que caracteriza a evolução a longo prazo de alguns doentes.

## CASO CLÍNICO

Apresenta-se o caso de doente do sexo feminino, 44 anos de idade, que inicia em Março de 1996 queixas de astenia associadas a aparecimento de lesões cutâneas eczematosas não pruriginosas. Foi medicada com anti-histamínico H<sub>1</sub> e corticóides tópicos sem melhoria. Em Junho de 1996 apresenta também queixas de dispneia para pequenos e médios esforços, astenia, tosse seca vespertina e

**Quadro 1** – Classificação de doenças pulmonares eosinofílicas

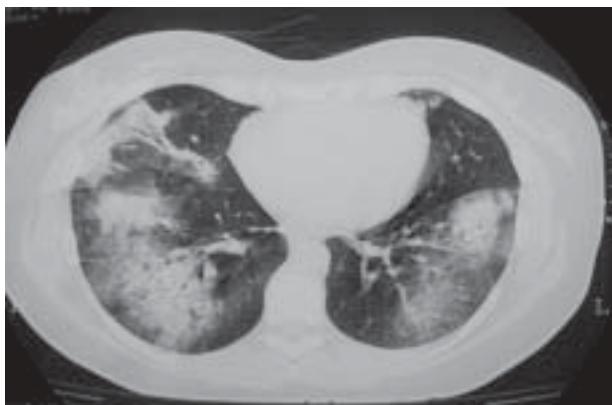
- Síndrome de Löffler
- Pneumonia eosinofílica crónica
- Pneumonia eosinofílica aguda
- Síndrome Churg-Strauss
- Síndrome hipereosinofílico
- Aspergilose broncopulmonar alérgica
- Granulomatose broncocêntrica
- Eosinofilia induzida por parasitas
- Reacções a medicamentos

emagrecimento não quantificado. Em Setembro de 1996 recorre a consulta de Imunoalergologia. Os antecedentes pessoais e familiares eram irrelevantes e sem contexto ambiental ou ocupacional de risco. Ao exame objectivo não apresentava alterações. O estudo realizado revelou: eosinofilia (18 %) sem



**Figura 1** – Telerradiografia do tórax: infiltrado pulmonar bilateral.

outras alterações no hemograma; LDH 499 U/L; restantes parâmetros da bioquímica sérica dentro dos parâmetros da normalidade; VS >105mm; imunoglobulinas séricas dentro dos valores de referência; PCR, factores reumatismais, anticorpos antinucleares, imunocomplexos circulantes, precipitinas para canário e rola negativos; Exame parasitológico de fezes negativo e sumária de urina normal. A telerradiografia do tórax revelou infiltrado pulmonar bilateral (Fig. 1). ECG normal. Apresentava padrão ventilatório obstrutivo das pequenas vias aéreas (Quadro 2) e hipoxemia (Quadro 2). A broncofibroscopia revelou-se normal, tendo sido realizadas: a) Lavado Broncoalveolar (LBA) que revelou a presença de 380 células/mm<sup>3</sup> com 12 % de neutrófilos, 13 % de linfócitos, 75 % macrófagos; relação CD4/CD8 0,56; b) aspirado brônquico cujo estudo citológico revelou “esfregaço com células cilíndricas reacionais, células inflamatórias predominantemente polimorfonucleares e células macrofágicas” e cujo estudo bacteriológico revelou pesquisa de *Pneumocysti carinii* negativa. Fez TAC torácica que evidenciou “fibrose no vértice pulmonar esquerdo; na língula, lobo médio e lobos inferiores extensas áreas de consolidação parenquimatosa com broncograma aéreo de localização periférica, adoptando em algumas áreas o padrão de vidro despolido” (Fig. 2). Foi submetida a minitoracotomia, tendo sido efectuada biópsia de áreas com aspecto granitado e endurecido. O estudo histológico revelou “parênquima pulmonar subpleural, preservando arquitectura lobular habitual, mostrando alguns lóbulos com fenómenos de pneumonite intersticial usual (caracterizada pela presença de um infiltrado inflamatório polimorfo, com linfócitos T e B, plasmócitos e alguns PMN) e proliferação de miofibroblastos nos septos interalveolares, em fase descamativa, pela observação de abundantes células macrofágicas CD68+ no citoplasma”. Foi medicada com prednisolona 60mg/dia durante 1 semana, com redução progressiva, tendo cumprido um total de 8 meses de corticoterapia oral.



**Figura 2** – TAC torácica: “fibrose no vértice pulmonar esquerdo; na língula, lobo médio e lobos inferiores; extensas áreas de consolidação parenquimatosa com broncograma aéreo de localização periférica, adoptando em algumas áreas o padrão de vidro despolido”.

Observou-se reversão clínica e radiológica, em duas semanas, documentada por TAC (Fig. 3). Ao longo de 4,5 anos de evolução, medicada com budesoni-

do inalado (600  $\frac{1}{4}$ g/dia) apresenta-se assintomática, mantendo no entanto padrão ventilatório obstrutivo das pequenas vias aéreas (Quadro 2). Em Abril de 2001 foi associado antagonista dos receptores dos leucotrienos, montelukast, e após 4 meses de tratamento assistiu-se à normalização do estudo funcional respiratório (Quadro 1). Tem mantido esta opção terapêutica.

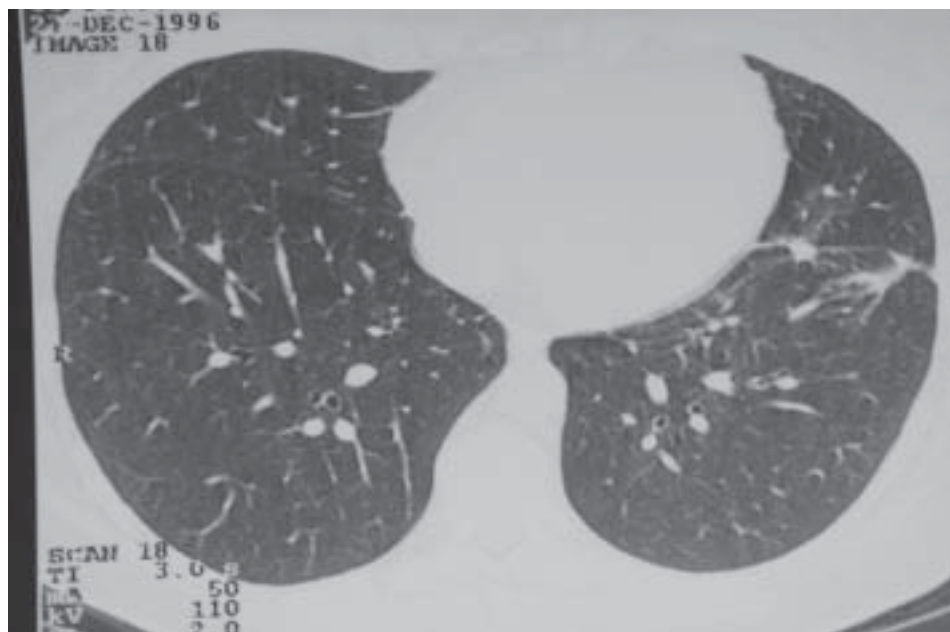
## DISCUSSÃO

O caso apresentado identifica uma Pneumonia Eosinofílica, documentada pelo quadro clínico, radiológico e funcional característicos apesar de não ter sido identificado infiltrado eosinofílico no estudo histológico. Este facto tem sido descrito<sup>3</sup> atendendo a que os eosinófilos poderão estar desgranulados dificultando a sua normal coloração e identificação. Também podem estar lisados nos alvéolos, o que implica que a elevada percentagem

**Quadro 2** – Evolução dos parâmetros ventilatórios e gasometria \*

	Nov 1996	Jul 1997	Abr 2001	Jul 2001
CVF	108	123	121	124
VEMS	104	111	112	120
IT	83	77	78	83
DEMA	107	91	100	99
DEM 50	70	66	63	91
R	55	56	52	
VR	62	99		123
DLCO		diminuída	diminuída	Normal
Saturação (%)	93			97
pO <sub>2</sub> (mmHg)	68,5			100
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	38,1			36

\* em percentagem do normal



**Figura 3** – TAC torácica (duas semanas após o início do tratamento da corticoterapia oral): “regressão quase completa de áreas de densificação com broncograma aéreo”.

de eosinófilos (>40 %) no LBA característica da PE não seja documentada.

A corticoterapia sistêmica resulta na resolução clínica e radiológica em poucos dias, o que por vezes é indicada como prova terapêutica. A instituição precoce de corticoterapia está associada a um bom prognóstico, sem no entanto estar esclarecida a duração ideal do tratamento, fundamentando-se a regressão da dose inicial de 20-40mg/dia de prednisolona em função da evolução clínica e radiológica individual, na ausência de outros marcadores de actividade de doença. Existem poucos dados na literatura, acerca da evolução a longo prazo da PE. Alguns autores<sup>5,6</sup> descrevem cerca de 45 % de recaídas e 52 % de lesões funcionais residuais. Nesta doente observou-se uma franca resposta, clínica e radiológica, à terapêutica instituída. O seguimento a longo prazo desta doente, durante 6 anos, não evidenciou nenhuma recaída, tendo-se verificado,

no entanto, a persistência de padrão ventilatório obstrutivo das pequenas vias aéreas, durante 4,5 anos. Fox<sup>5</sup> e Durien<sup>4</sup> atribuem a persistência das alterações funcionais residuais, designadamente do componente obstrutivo das pequenas vias aéreas, às lesões iniciais de bronquiolite obliterante ou bronquiolite. O aspecto histológico descrito no caso apresentado foi revisto mais recentemente, e descrito como apresentando áreas de infiltrado inflamatório, com macrófagos activados (CD68+) e fibrose intensa peribronquiolar, característica de fenómenos de bronquiolite obliterante. A corticoterapia inalada tem sido a opção terapêutica indicada, não se demonstrando totalmente eficaz no controlo de lesão funcional residual neste caso.

A associação terapêutica introduzida empiricamente baseou-se nos eventos imunopatológicos subjacentes à PE. Ainda que a etiopatogenia desta doença não seja conhecida, sabe-se que se carac-

teriza por uma acumulação de eosinófilos e linfócitos T tipo Th<sub>2</sub> no interstício, resultando em lesão pulmonar. A acumulação de eosinófilos resulta de quimiotaxia de eosinófilos circulantes, induzida por citocinas, designadamente a IL-5 e a eotaxina, como investigado por vários autores<sup>9,10,11</sup>, os quais demonstram a presença dessas citocinas e a sua correlação com os níveis de eosinófilos, no LBA. A produção destas citocinas será local<sup>9,11</sup>. A IL-5 é a citocina mais específica para o eosinófilo, responsável por quimiotaxia, desgranulação e inibição da apoptose, aumentando a *pool* de eosinófilos disponíveis, enquanto que a eotaxina terá função primordial em atrair essas células para as vias aéreas<sup>10</sup>. Também se evidencia a acumulação de linfócitos T tipo Th<sub>2</sub><sup>12,13</sup>. Os linfócitos recrutados e activados por APC libertam localmente as citocinas (IL-5, eotaxina, entre outras CC quimiocinas) responsáveis pela quimiotaxia e acumulação de eosinófilos<sup>10</sup>. O eosinófilo é a célula efectora central desta patologia, cujos produtos granulares resultam em lesão pulmonar<sup>7,8</sup>. Além do conteúdo granular, os eosinófilos libertam também leucotrienos, os quais constituem um grupo de ácidos eicosanóides polinsaturados, formados a partir do metabolismo oxidativo do ácido araquidónico, que é um ácido gordo componente das membranas biológicas<sup>14</sup>. Outras células pulmonares com capacidade para produzirem cisteinil-leucotrienos (cysLT) são os macrófagos alveolares, basófilos e mastócitos. Os efeitos biológicos dos cysLT a nível pulmonar resultam do agonismo aos receptores CysLT<sub>1</sub>, os quais se encontram em leucócitos periféricos, macrófagos alveolares e no músculo liso da árvore brônquica, e consistem em actividade pró-inflamatória caracterizada por broncoconstrição, aumento da permeabilidade vascular, secreção de muco e quimiotaxia de leucócitos, particularmente eosinófilos<sup>15</sup>. Enquanto que o papel dos cysLT, bem como o dos seus antagonistas (ARLT), no controlo do broncospasmo e hiperreactividade da asma brônquica está esclarecido, a dimensão do envolvimento dos cys-

LT na quimiotaxia de células inflamatórias é menos consistente. No entanto há estudos *in vivo* em humanos que demonstram os efeitos anti-inflamatórios dos ARLT<sup>15-19</sup>. Os mecanismos pelos quais os cysLT promovem a eosinofilia das vias aéreas são desconhecidos, mas parecem envolver a quimiotaxia directa dos eosinófilos para as vias aéreas, aumento da expressão de moléculas de adesão nos eosinófilos e endotélio vascular, efeitos na eosinofiloiose e diminuição da apoptose. Nakamura *et al*<sup>18</sup> demonstraram uma redução no número de células inflamatórias, incluindo linfócitos T, eosinófilos e mastócitos, em biópsias brônquicas de 17 asmáticos após tratamento com ARLT. Também a produção exagerada de cysLT por mastócitos e eosinófilos promove a *remodelling*, através de efeitos no músculo liso, fibroblastos e no epitélio. Os cysLT além de potentes mitogénios, induzem a expressão e actividade da collagenase nas linhas celulares fibroblásticas pulmonares, particularmente os LTC<sub>4</sub><sup>16</sup>.

Estão definidas as indicações terapêuticas dos antagonistas dos receptores dos leucotrienos, relativamente à asma brônquica<sup>20</sup>. Quanto à sua importância na terapêutica de outras doenças, não tem sido referida na PE. Assumindo o mecanismo subjacente à PE bem como o do seu componente obstructivo, e reconhecido o papel dos cysLT e ARLT no infiltrado eosinofílico, a associação terapêutica proposta neste caso foi decisiva na reversão do padrão ventilatório obstructivo das pequenas vias aéreas.

Muito permanece por definir, nomeadamente se o mecanismo imunopatogénico da asma brônquica será semelhante nas outras doenças pulmonares com eosinofilia, particularmente a PE. Outro aspecto importante a esclarecer acerca das doenças imunológicas do pulmão é a importância do envolvimento de cada mediador inflamatório, e consequentemente a razoabilidade da utilização de algumas novas terapêuticas. A corticoterapia permanece a terapêutica indicada nas doenças imunológicas, mas

os ARLT poderão ser um reforço complementar neste grupo de doenças.

A apresentação deste caso reforça a necessidade de esclarecimento da etiopatogenia e imunopatologia da PE (tal como das outras síndromas eosinofílicas com infiltrado pulmonar), com perspectiva de avanços na optimização terapêutica da PE e de outras doenças pulmonares com eosinofilia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Carrington CB, Addington WW, Goff AM *et al.* Chronic eosinophilic pneumonia. *N Engl J Med* 1969; 280: 787-798
2. Reeder WH, Goodrich BE. Pulmonary infiltration with eosinofilia (PIE syndrome). *Ann Intern Med* 1952; 36: 1217-1240
3. Allen JN, Davis WB. State of the art: the eosinophilic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1423-38
4. Fox B, Seed WA. Chronic eosinophilic pneumonia. *Thorax* 1980; 35: 570-580
5. Durien J, Wallaert B, Tonnel A-B and the Groupe d'Etude en Pathologie Interstitielle de la Société de Pathologie Thoracique du Nord. Long-term follow-up of pulmonary function in chronic eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J* 1997; 10: 286-291
6. Naughton M, Fahy J, FitzGerald M. Chronic eosinophilic pneumonia. A long-term follow-up of 12 patients. *Chest* 1993; 103: 162-165
7. Albera C, Ghio P. Eosinophils in eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J* 1996; 9: 2437-2439
8. Kita H, Adolphson CR, Gleich GJ. Biology of eosinophils. In *Allergy Principles & Practice*, Middleton E, Reed C *et al* Eds. St Louis, CV Mosby, 5<sup>th</sup> edition, 1998: 242-260
9. Allen JN, Liao Z, Wewers MD, Altenberger EA, Moore SA, Allen ED. Detection of IL-5 and IL-1 receptor antagonist in bronchoalveolar lavage in acute eosinophilic pneumonia. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1366-74
10. Katoh S, Matsumoto N, Fukushima K *et al.* Elevated chemokine levels in bronchoalveolar lavage fluid of patients with eosinophilic pneumonia. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 730-6
11. Katoh S, Taniguchi H, Matsubara Y *et al.* Overexpression of CD44 on alveolar eosinophils with high concentrations of soluble CD44 in bronchoalveolar lavage fluid in patients with eosinophilic pneumonia. *Allergy* 1999; 54: 1286-92
12. Albera C, Ghio P, Solidoro P, Mabritto I, Marchetti L, Pozzi E. Activated and memory alveolar T-lymphocytes in idiopathic eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J* 1995; 8: 1281-1285
13. Miyazaki E, Nureki S, Fukami T *et al.* Elevated levels of thymus and activation-regulated chemokine in bronchoalveolar lavage fluid from patients with eosinophilic pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Apr 15; 165(8): 1125-31
14. Lewis RA, Frank Austen K, Soberman RJ. Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases. *N Engl J Med* 1990; 323: 645-55
15. Fischer AR, Drazen JM. Antileukotrienes drugs in the treatment of asthma. In *Allergy Principles & Practice*, Middleton E, Reed C *et al* Eds. St Louis, CV Mosby, 5<sup>th</sup> edition, 1998: 678-684
16. Diamant Z, Sampson AP. Anti-inflammatory mechanisms of leukotriene modulators. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1449-1453
17. Pizzichini E, Leff JA, Reiss TF *et al.* Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial. *Eur Respir J* 1999; 14(1): 12-18
18. Nakamura Y *et al.* Effect of the leukotriene-antagonist pranlukast on cellular infiltration in the bronchial mucosa of patients with asthma. *Thorax* 1998; 53: 835-841
19. Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 1999; 353: 57-62
20. Global Initiative for Asthma. NHLBI/WHO Workshop Report: Management and Prevention. 2002