

Pneumonias eosinofílicas

Eosinophilic pneumonias

Rev Port Imunoalergologia 2006; 14 (3): 196-217

Eunice Magalhães¹, Beatriz Tavares², Celso Chieira³

¹ Interna Complementar de Pneumologia, Serviço de Pneumologia.

² Assistente de Imunoalergologia, Serviço de Imunoalergologia.

³ Director de Serviço de Imunoalergologia.

Departamento de Ciências Pneumológicas e Alergológicas dos Hospitais da Universidade de Coimbra.
Director: Prof. Doutor Manuel Fontes Baganha.

RESUMO

As pneumonias eosinofílicas (PE) representam um grupo heterogéneo de doenças pulmonares caracterizado por eosinofilia alveolar (>25%) e/ou eosinofilia no sangue periférico ($>1 \times 10^9$ eosinófilos/l). Embora a patogénese das PE permaneça mal compreendida, a infiltração do parênquima pulmonar por eosinófilos sugere que eles sejam as células efectoras *major* nos mecanismos fisiopatológicos subjacentes a estas entidades. Classificam-se em primárias (ou intrínsecas) e secundárias (ou extrínsecas). A clínica de apresentação inclui um largo espectro de gravidade, desde infiltrados pulmonares assintomáticos até à síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS) com necessidade de ventilação mecânica. O diagnóstico exige um elevado grau de suspeição e baseia-se num padrão clínico-radiológico compatível, associado à demonstração de eosinofilia alveolar e/ou sanguínea. Eventuais etiologias devem ser sistematicamente investigadas na história clínica, particularmente os hábitos farmacológicos e/ou o consumo de drogas ilícitas e a história de viagens recentes ou residência em áreas endémicas de infeções parasitárias. Nas PE sem etiologia determinada incluem-se a PE aguda, a PE crónica ou, na presença de manifestações sistémicas, a síndrome de Churg-Strauss (SCS) ou a síndrome hipereosinofílica (SHE). Excluindo o tratamento dirigido das PE secundárias, os corticosteróides constituem a terapêutica-chave dos distúrbios eosinofílicos, habitualmente com excelente resposta, embora as recidivas durante a redução ou após a descontinuação da corticoterapia sejam frequentes. A associação de imunossuppressores revelou-se benéfica na SCS com factores de mau prognóstico. Terapêuticas mais recentes, como o imatinib, demonstraram ser eficazes no tratamento da variante mieloproliferativa da SHE.

Palavras-chave: Eosinófilo, pneumonia, pneumonia eosinofílica.

ABSTRACT

Eosinophilic pneumonias (EP) are a heterogeneous group of pulmonary disorders characterized by raised number of eosinophils in alveoli (>25%) and/or in peripheral blood (>1x10⁹ eosinophils/l). Despite the still misunderstood pathogenesis of EP, the infiltration of pulmonary parenchyma with eosinophils suggests that these are the major cells involved in the physiopathological mechanisms of these entities. They are classified in primary (or intrinsic) and secondary (or extrinsic). The initial signs and symptoms include a broad spectrum of severities, ranging from asymptomatic pulmonary infiltrates to acute respiratory distress syndrome (ARDS) with need for mechanical ventilation. A great degree of awareness is required to diagnose these entities. The clinical and radiological suggestive pattern with alveolar or peripheral blood eosinophilia is the basis for diagnosis. Occasional causes such as drug intake or addiction and recent travel to parasitic endemic areas must always be search for. EP without identifiable cause includes acute EP, chronic EP or when systemic manifestations are present, Churg-Strauss syndrome or the hypereosinophilic syndrome. Excluding the specific treatment of secondary EP, the corticosteroids remain the therapeutic basis for eosinophilic disturbances. Usually, there is an excellent response to therapy, but relapses during dose reduction or after discontinuation of therapy are frequent. The association of immunosuppressant revealed some benefit in Churg-Strauss syndrome with poor prognosis factors. Recent drugs such as imatinib demonstrated efficacy in the treatment of the myeloproliferative variant of hypereosinophilic syndrome.

Key-words: Eosinophil, eosinophilic pneumonia, pneumonia

INTRODUÇÃO

As pneumonias eosinofílicas (PE) constituem um grupo heterogêneo de doenças pulmonares caracterizado pela infiltração do parênquima pulmonar por eosinófilos, traduzindo-se em eosinofilia alveolar (> 25%) e infiltrados pulmonares, com ou sem evidência de eosinofilia no sangue periférico (> 1 x 10⁹ eosinófilos/l).^{1,2} A sua incidência precisa é desconhecida, estimando-se em < 0,1 casos / 100 000 habitantes/ano.³

A identificação de padrões clínico-radiológicos distintos e, em alguns casos, de contexto etiológico específico, permitiu a caracterização de várias entidades bem definidas, classificando-as em primárias (também designadas de idiopáticas ou intrínsecas) e secundárias (ou extrínsecas) (Quadro 1).

Embora a patogénese das PE não esteja totalmente esclarecida, a infiltração do parênquima pulmonar por eo-

sinófilos sugere que eles sejam as células efectoras *major* nos mecanismos fisiopatológicos subjacentes a estas entidades.^{1,2,4,5}

O recrutamento dos eosinófilos circulantes para tecidos-alvo, como o pulmão, constitui um processo dinâmico e complexo envolvendo mecanismos de adesão celular, diapedesis e quimiotaxia por citocinas, como a IL-5 e eotaxina. A sua activação e desgranulação nos tecidos conduz à libertação extracelular de mediadores activos, incluindo citocinas pró-inflamatórias, mediadores derivados do ácido araquidónico, enzimas e radicais livres de oxigénio e das proteínas catiónicas específicas, nomeadamente a proteína básica *major* (MBP), a proteína catiónica eosinofílica (ECP), a neurotoxina derivada dos eosinófilos (EDN), também designada proteína eosinofílica X (EPX), a proteína enzimática peroxidase eosinofílica (EPO) e uma proteína recentemente descoberta, homóloga da MBP.

Quadro 1. Classificação das doenças pulmonares eosinofílicas

Pneumonias eosinofílicas primárias / Idiopáticas / Intrínsecas
Solitárias Pneumonia eosinofílica aguda idiopática Pneumonia eosinofílica crónica idiopática Associadas a manifestações sistémicas Síndrome de Churg-Strauss Síndromes hipereosinofílicas
Pneumonias eosinofílicas secundárias / Extrínsecas
Pneumonias eosinofílicas de etiologia parasitária Eosinofilia pulmonar tropical Pneumonia a <i>Ascaris</i> Síndrome de <i>larva migrans</i> visceral Infecção por <i>Strongyloides stercoralis</i> Pneumonias eosinofílicas em outras infecções parasitárias Pneumonias eosinofílicas de outras causas infecciosas Micoses broncopulmonares alérgicas e síndromes relacionadas Aspergilose broncopulmonar alérgica Outras síndromes broncopulmonares alérgicas de etiologia fúngica Granulomatose broncocêntrica Pneumonias eosinofílicas secundárias a fármacos, tóxicos e radiação Fármacos Agentes tóxicos Radioterapia do carcinoma da mama
Doenças pulmonares com provável eosinofilia associada
Pneumonia em organização Asma e bronquite eosinofílicas Pneumonias intersticiais idiopáticas Histiocitose de células de Langerhans Outras doenças pulmonares com eosinofilia ocasional Sarcoidose Pneumonia eosinofílica paraneoplásica

Os eosinófilos activados expressam moléculas da classe II do complexo *major* de histocompatibilidade (HLA-DR), podendo funcionar como células apresentadoras de antígenos (ainda a determinar nos distúrbios idiopáticos), promovendo a expansão dos linfócitos Th2 CD4+ activados.^{1,2,6,7}

Os mecanismos de inflamação tecidual e de lesão celular mediada pelos eosinófilos incluem:^{2,8-11}

- Destrução das células epiteliais e intersticiais pelas proteínas básicas (ECP, MBP) e pelos radicais livres de oxigénio (O_2^- , H_2O_2 , OH⁻);
- Degradação das proteínas da matriz extracelular através da metaloproteinase-9 e outras proteases;
- Inibição da proteólise por inibidores das proteases, como o inibidor tecidual das metaloproteinases (TIMP)-1;
- Indução e aumento da permeabilidade capilar pelas proteínas básicas (ECP, MBP) e mediadores lipídicos (leucotrieno C4, prostaglandinas, factor activador das plaquetas);
- Indução de fibrose pulmonar através da estimulação de fibroblastos por secreção dos factores transformadores do crescimento TGF- α e TGF- β_1 .

Apesar dos avanços na compreensão destes mecanismos imunopatológicos, permanece por determinar como os diferentes estímulos induzem a libertação diferencial dos vários mediadores contidos e/ou sintetizados por estas células, tornando difícil estabelecer, em definitivo, uma relação causa-efeito.

As PE evidenciam clinicamente um largo espectro de gravidade à altura do diagnóstico, desde infiltrados pulmonares assintomáticos à síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS) com necessidade de ventilação mecânica.¹ O diagnóstico exige um elevado grau de suspeição e baseia-se num padrão clínico-radiológico compatível associado à demonstração de eosinofilia alveolar e/ou sanguínea. O estudo do lavado broncoalveolar (LBA) revelou-se uma técnica fiável, segura, minimamente invasiva e reprodutível (permitindo confirmar a resposta à terapêutica). A forte correlação entre a eosinofilia no LBA e nas amostras tecidulares da biópsia pulmonar torna esta última raramente necessária para estabelecer o diagnóstico de PE, sendo apenas executada nos casos de maior dificuldade diagnóstica. Quando comparada com a biópsia transbrônquica, a biópsia pulmonar cirúrgica (por VATS: *video-*

assisted thoracoscopic surgery) revela uma maior rentabilidade e acuidade diagnósticas.

Excluindo o tratamento dirigido das PE secundárias, os corticosteróides constituem a terapêutica-chave dos distúrbios eosinofílicos, habitualmente com excelente resposta, embora as recidivas durante a redução ou após a descontinuação da corticoterapia sejam frequentes. A associação de imunossupressores revelou-se benéfica na síndrome de Churg-Strauss com factores de mau prognóstico. Terapêuticas mais recentes, como o imatinib, demonstraram ser eficazes no tratamento da variante mieloproliferativa da síndrome hipereosinofílica.

PNEUMONIA EOSINOFÍLICA AGUDA IDIOPÁTICA

A pneumonia eosinofílica aguda idiopática (PEAI) representa um distúrbio pulmonar eosinofílico raro, de etiologia desconhecida, sem manifestações sistémicas associadas, que acomete doentes de ambos os sexos, em qualquer idade (< 20-86 anos),^{12,13} embora a maioria seja do sexo masculino, com um *ratio* homem: mulher de 2:1,^{12,14-17} entre os 20 e os 40 anos.^{14,18-20} Não foi identificada até ao momento qualquer associação com asma brônquica pre-existente^{16,18} ou tabagismo. No entanto, a descrição de vários casos pouco tempo (< 3 meses) após a iniciação dos hábitos tabágicos^{1,13,21-26} ou dias após uma exposição inalatória ambiental aguda (ex.: exploração de grutas, limpeza de chaminés, tanques ou condutas de ar, empilhamento de troncos de madeira, extinção de incêndios, etc.)^{12,13} sugerem que esta entidade possa constituir uma reacção de hipersensibilidade aguda a um antigénio inalado não identificado que contribui para a iniciação e desenvolvimento da doença em indivíduos previamente saudáveis.^{1,14,27-30} Casos isolados foram descritos em doentes com leucemia mielóide crónica e infecção VIH, embora os mecanismos fisiopatológicos subjacentes sejam desconhecidos.^{31,32}

A apresentação clínica é inespecífica, com estabelecimento de um quadro agudo (habitualmente com menos

de 7 dias de evolução)^{2,14,26} de hipertermia, tosse não produtiva, dispneia e dor torácica pleurítica, por vezes associado a mialgias generalizadas e queixas abdominais.^{12,14,33} O exame objectivo revela taquipneia, taquicardia, fervores crepitantes bibasilares ou difusos à auscultação pulmonar e, por vezes, sibilos à expiração forçada, sugerindo obstrução das vias aéreas.

A telerradiografia do tórax revela opacidades alveolares e/ou intersticiais bilaterais difusas.^{12-17,34,35} A tomografia computadorizada (TC) torácica identifica áreas em vidro despolido, consolidação do espaço aéreo, opacidades nodulares de limites imprecisos e espessamento septal interlobular. A normalização imagiológica ocorre cerca de três semanas após o início do quadro. Mais de $\frac{2}{3}$ dos doentes apresentou derrame pleural bilateral.^{12-14,36} O estudo do líquido pleural revela habitualmente eosinofilia marcada com elevação do pH,^{14,17,27} sendo a sua resolução mais lenta do que as alterações a nível do parênquima pulmonar.

Os exames laboratoriais são inespecíficos, apresentando a maioria, na fase inicial da doença, leucocitose com neutrofilia, elevação da VS e do nível sérico de IgE.

A eosinofilia do sangue periférico no curso inicial da doença é pouco frequente (<1/3 dos doentes),¹² encontrando-se por vezes uma eosinopenia inicial transitória atribuída a um fenómeno de sequestração aguda dos eosinófilos do sangue periférico, divergindo-os para o pulmão,¹⁸ apresentando invariavelmente uma alveolite eosinofílica caracteristicamente > 25% (37-54%)^{12,13,16,17} e, frequentemente, entre 50-60% do total de leucócitos recolhidos no LBA.

Tal achado é considerado altamente característico desta patologia, obviando, na maioria dos casos, a necessidade de realização de biópsia pulmonar para confirmação histológica. Nos doentes imunodeprimidos que desenvolvem PEA, a biópsia pulmonar deve ser considerada, sobretudo para exclusão de eventual infecção fúngica ou outras causas na origem desta entidade. Evidencia habitualmente uma infiltração alveolar e intersticial por eosinófilos associada a edema intersticial e, por vezes, a lesão alveolar difusa em organização.^{2,12,33}

No LBA é frequente a presença de níveis elevados de citocinas, como o antagonista do receptor da IL-1 (IL-1ra),

a fracção solúvel do receptor tipo II da IL-1 (sIL-1R), o factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF), o factor estimulador das colónias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), a eotaxina e, particularmente, a IL-5 que, além de um potente quimiotático para os eosinófilos, induz a sua desgranulação e prolonga a sua sobrevivência por inibição da apoptose.^{4,37-40}

O estudo funcional ventilatório revela uma síndrome restritiva ligeira, com diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL_{CO}) e aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigénio.^{12,17} A insuficiência respiratória hipoxémica à altura do diagnóstico é frequente,^{13,15,34} preenchendo a maioria dos doentes os critérios diagnósticos de *acute lung injury*–ALI – ($PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ mmHg) ou de ARDS ($PaO_2 / FiO_2 \leq 200$ mmHg) e requerendo ventilação mecânica, embora a falência orgânica extrapulmonar seja rara.^{12,13} A recuperação funcional é total após a resolução do quadro.

A PEAI constitui um diagnóstico de exclusão, devendo ser sistematicamente investigadas eventuais etiologias infecciosas, inflamatórias ou neoplásicas na sua origem. Os critérios de diagnóstico modificados¹ para esta entidade são apresentados no Quadro 2.

A maioria dos doentes demonstra uma rápida e excelente resposta à terapêutica com corticosteróides, com defervescência e declínio da sintomatologia respiratória em apenas algumas horas e normalização radiológica em 2-3 semanas. A dose e a duração do tratamento não está

Quadro 2. Critérios de diagnóstico da pneumonia eosinofílica aguda idiopática

1. Início abrupto de febre e manifestações respiratórias com uma evolução ≤ 1 mês, e sobretudo ≤ 7 dias.
2. Infiltrados bilaterais difusos na telerradiografia do tórax.
3. $PaO_2 \leq 60$ mmHg ou $PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ mmHg ou Sat. $O_2 < 90\%$ (ar ambiente).
4. Eosinofilia pulmonar demonstrável no LBA ($> 25\%$ da contagem diferencial de células) ou em biópsia pulmonar.
5. Exclusão de etiologias secundárias (infecção, fármacos).

Eventual evidência de hábitos tabágicos de início recente ou exposição aguda a poeiras inaladas.

claramente estabelecida, observando-se uma boa resposta com bólus de metilprednisolona por via endovenosa até resolução da insuficiência respiratória, seguida de um regime de corticoterapia oral em dose fixa durante 2 a 4 semanas após a resolução do quadro clínico-radiológico e, posteriormente, em esquema de redução progressiva até à descontinuação terapêutica.^{2,15}

Nos doentes que necessitam de ventilação mecânica, a rápida recuperação permite habitualmente o desmame ventilatório em menos de uma semana.^{12,13} A ventilação não invasiva foi igualmente aplicada em alguns doentes, com benefício clínico demonstrado.¹³

Alguns casos descritos na literatura evidenciam recuperação espontânea. Caracteristicamente, e contrastando com a pneumonia eosinofílica crónica idiopática, não ocorre recidiva após a descontinuação da corticoterapia.

PNEUMONIA EOSINOFÍLICA CRÓNICA IDIOPÁTICA

Descrita inicialmente por Carrington *et al.*,⁴¹ a pneumonia eosinofílica crónica idiopática (PECI) constitui uma entidade clínica rara, caracterizada por infiltração alveolar e intersticial eosinofílica de etiologia desconhecida.^{2,27} Pode ocorrer em qualquer idade, porém o pico de incidência encontra-se entre a quarta e a quinta décadas de vida, predominando em caucasianos e no sexo feminino numa proporção de 2:1.^{1,2,27,42}

A hipótese de o tabagismo constituir um factor de protecção baseia-se no facto de, nas séries estudadas, 93,5% dos doentes serem não fumadores.⁴³

Cerca de 30 a 50% dos doentes apresentam história prévia de atopia, rinite alérgica ou pólipos nasais.^{1,32} Cerca de $\frac{2}{3}$ têm antecedentes de asma brônquica do adulto, podendo esta, no entanto, ser diagnosticada concomitantemente ou após a manifestação da PECI.^{32,44} A apresentação clínica é idêntica em doentes asmáticos e não asmáticos, não existindo evidência de que a terapêutica de hipossensibilização contribua para o seu desenvolvimento.¹

Contrastando com a PEAI, a PECL tem uma apresentação subaguda, caracterizada pelo estabelecimento progressivo, em algumas semanas, de sintomas respiratórios e sistémicos, decorrendo habitualmente um intervalo médio de cerca de 4 meses entre o seu início e o diagnóstico.^{32,43} Os sintomas mais comuns são tosse (90%), dispneia (57%) e toracalgia pleurítica,⁴³ acompanhados de febrícula (87%), sudorese nocturna, astenia e perda de peso moderada (57%).^{1,2} A tosse, inicialmente seca, pode tornar-se produtiva com expectoração mucóide. A dispneia é geralmente leve a moderada, de carácter progressivo, sendo a insuficiência respiratória aguda grave com necessidade de ventilação mecânica muito rara.⁴⁵ Alguns doentes relatam antecedentes de “pneumonia” recorrente resistente à anti-bioterapia.²

As manifestações extrapulmonares são infrequentes (artralgias, nódulos subcutâneos ou sinais de vasculite, anormalias electrocardiográficas ST-T, pericardite aguda, alteração das provas de função hepática, mononevrite multiplex e sintomas abdominais devidos à enterite eosinofílica),^{41,43} embora a PECL possa, em alguns casos, preceder ou sobrepor-se com a SCS.^{46,47}

O exame objectivo é habitualmente inespecífico, apresentando cerca de $\frac{1}{3}$ dos doentes sibilância ou crepitações à auscultação pulmonar.^{1,2}

Analiticamente, a VS e a PCR encontram-se elevadas, a primeira habitualmente superior a 60 mm/l^{3h}.⁴⁸ Anemia ligeira por défice de ferro e trombocitose também podem ser encontradas. Os níveis séricos de IgE estão elevados em 50 a 60% dos doentes,^{2,43,48,49} reflectindo a grande proporção de doentes com fundo atópico, podendo atingir valores de 1000 UI/ml.⁴⁸ Marcadores de autoimunidade podem estar presentes, como o factor reumatóide, anticorpos antinucleares ou complexos imunes circulantes.^{1,2} Cerca de 90% dos doentes apresenta eosinofilia > 6% no sangue periférico.^{1,32} A eosinofilia alveolar é um achado universal na PECL e usualmente superior a 40%.⁴³ Além dos eosinófilos e dos seus produtos de desgranulação no LBA, uma percentagem aumentada de neutrófilos, mastócitos e/ou linfócitos (sobretudo linfócitos T - CD4+,

CD45RO+, CD45RA-, CD62L- , embora haja evidência que sugere igualmente o envolvimento dos linfócitos T CD8+⁵⁰) também pode ser identificada.¹

Outros mediadores são encontrados em altas concentrações (IL-1, IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-13, IL-18, TNF- α , IFN- γ , GM-CSF, RANTES, eotaxina e prostaglandina E2²⁷ e a molécula de adesão ICAM-1 solúvel^{9,51} que parece desempenhar um papel fundamental no processo imune subjacente); contudo, em contraste com a PEAI, os níveis de IL-5 no sangue e no LBA são habitualmente mais baixos.

A intensidade das alterações da função pulmonar dependem do estágio e da gravidade da doença.³² Classicamente, a PECL caracteriza-se por um distúrbio ventilatório restritivo moderado a grave, podendo ocorrer obstrução,^{27,41,43,49} sugerindo bronquiolite concomitante ou mesmo SCS.²⁷

A PaO₂ é inferior a 60 mmHg em cerca de $\frac{2}{3}$ dos doentes e associa-se frequentemente a hipocapnia, traduzindo um distúrbio na difusão dos gases através da membrana alvéolo-capilar.^{1,2} A DL_{CO} encontra-se reduzida em cerca de 50% dos casos.^{1,32,49}

No entanto, até $\frac{1}{3}$ dos doentes pode apresentar e manter uma função pulmonar normal.⁴³

A PECL caracteriza-se imagiologicamente pela presença de opacidades alveolares periféricas, de limites mal definidos, com uma densidade que varia do vidro despolido à consolidação com broncograma aéreo.^{1,49} Apresentam habitualmente uma distribuição bilateral simétrica, conferindo-lhe um padrão radiológico classicamente descrito como o “negativo fotográfico do edema pulmonar”. Apesar de altamente sugestivo desta patologia, está presente em apenas 25% dos doentes, podendo encontrar-se em outras entidades como a bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP), a sarcoidose ou a pneumonite induzida por fármacos.^{2,49}

Os infiltrados migratórios são igualmente evocativos do diagnóstico mas apenas se evidenciam em $\frac{1}{4}$ dos casos.⁴³ A TC torácica de alta resolução (TCAR) torna-se particularmente útil nos casos em que existe suspeita do diagnóstico, embora sem alterações na telerradiografia do

tórax. Identifica habitualmente discretas áreas em vidro despolido e espessamento linear dos septos e, em cerca de 50% dos doentes, adenopatias mediastínicas.

Outros achados radiológicos inespecíficos incluem opacidades em banda paralelas ao tórax, nódulos, cavitações, atelectasias lobares ou segmentares e derrame pleural.^{1,2,32}

O diagnóstico da PECL baseia-se nos achados clínicos, laboratoriais (particularmente o estudo do LBA), imagiológicos e na exclusão de outras patologias que cursam com eosinofilia pulmonar. Assim, na maioria das séries, a biópsia pulmonar raramente é necessária para estabelecer o diagnóstico. Quando realizada, a avaliação histopatológica evidencia uma infiltração eosinofílica a nível dos alvéolos e interstício pulmonar, acompanhada por acumulação de linfócitos e espessamento das paredes alveolares. Pneumonia em organização e fibrose intersticial estão presentes em cerca de 25% e 50% dos casos, respectivamente. Mais raramente identificam-se abscessos eosinofílicos e granulomas não caseosos.

Os corticosteróides constituem a base do tratamento, com excelente resposta e recuperação total clínica, funcional e imagiológica. Tal levou a propor como teste diagnóstico para a PECL uma prova terapêutica com corticosteróides.^{32,41} Contudo, não existe ainda consenso quanto às doses e à duração da corticoterapia. A maioria dos autores recomenda doses iniciais de prednisolona entre 0,5-1 mg/kg/dia com redução lenta progressiva para uma duração total de tratamento de 6 a 12 meses.

O prognóstico da PECL é habitualmente favorável, mas as remissões espontâneas raramente ocorrem em doentes não tratados (<10%), pelo que o início da terapêutica está indicado após a exclusão de causas secundárias de eosinofilia pulmonar.

Na maioria dos casos, o tratamento com prednisolona nas doses de 40-60 mg/dia, conduz a defervescência em 6 horas, regressão dos sintomas (em 80% dos casos) e da eosinofilia periférica em 24 a 48 horas, resolução da hipóxia em 2 a 3 dias e melhoria radiológica (em 70% dos casos) em 1 a 2 semanas. A resolução sintomática com-

pleta ocorre em 2 a 3 semanas e a normalização radiológica em 2 meses.^{32,43}

Devido às elevadas taxas de recidiva (> 50%)^{1,43} durante a redução ou após a descontinuação da corticoterapia, a maioria dos doentes mantém terapêutica prolongada, habitualmente entre 6 a 12 meses e, frequentemente, durante vários anos. Podem ocorrer recidivas múltiplas, com a mesma distribuição anatómica das alterações iniciais e que habitualmente respondem bem à reintrodução dos corticosteróides, embora, em casos raros, se possa desenvolver fibrose pulmonar irreversível com repercussão funcional importante.⁵²

A introdução de corticosteróides inalados antes da descontinuação da corticoterapia sistémica tem sido preconizada como forma de prevenir as recidivas.^{43,44,53,54} A sua eficácia não está, no entanto, claramente demonstrada, pelo que a sua instituição permanece ainda controversa.

SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS

A síndrome de Churg-Strauss (SCS), também designada por granulomatose alérgica e angeíte, é uma doença multisistémica rara, caracterizada por rinite alérgica, asma, vasculite necrotizante afectando os vasos de pequeno e médio calibre, granulomas extravasculares e inflamação tecidual eosinofílica, febre e hipereosinofilia periférica.^{1,32,55-59}

Os órgãos mais frequentemente envolvidos são o pulmão e a pele, podendo, no entanto, afectar qualquer sistema orgânico, incluindo o cardiovascular, o gastrointestinal e o sistema nervoso central.

Pode ocorrer em qualquer idade, embora seja mais frequentemente diagnosticada entre a quarta e a quinta décadas de vida,^{27,55,59} com igual distribuição por sexos,⁵⁷ revelando, no entanto, algumas séries um discreto predomínio no sexo masculino (52-75%).²⁷

De etiologia ainda desconhecida, a doença é atribuída a um processo auto-imune evidenciado por alguns dos seus componentes, nomeadamente o predomínio de características de atopia (rinite alérgica, asma, testes cutâ-

neos positivos), a exacerbação da imunidade por células T (granulomatose angiocêntrica pulmonar), a alteração da imunidade humoral demonstrada por hipergamaglobulinémia sobretudo IgE, elevação do factor reumatóide e a presença de complexos imunes circulantes e de anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilo com padrão perinuclear (p-ANCA).⁶⁰

Embora rara, uma síndrome SCS-*like* foi identificada em asmáticos graves corticodependentes durante a redução da corticoterapia sistémica por introdução de antagonistas dos receptores dos leucotrienos⁶¹⁻⁶⁴ ou de corticosteróides inalados^{64,65} em relação provável com SCS latente, camuflada pela corticoterapia sistémica continuada.⁵⁵

Foi igualmente estabelecida uma associação entre uma vasculite SCS-*like* e o consumo de cocaína; contudo o mecanismo patogénico subjacente não está ainda determinado.⁵⁵

A SCS apresenta uma evolução subaguda com sintomas que se estabelecem num período de meses a anos. Três fases clínicas sequenciais distintas foram identificadas no decurso da doença – a prodrómica, a eosinofílica e a vasculítica. A fase prodrómica caracteriza-se pelo estabelecimento tardio, habitualmente na segunda e terceira décadas de vida, de doença atópica (rinite alérgica, sinusite, alergia a fármacos e asma) em doentes sem história familiar de atopia.^{32,55} A fase eosinofílica caracteriza-se por hipereosinofilia no sangue periférico e pela infiltração por eosinófilos de múltiplos órgãos, sobretudo o pulmão, o tracto gastrintestinal e a pele.^{32,55} Na terceira e quarta décadas de vida ocorre a fase de vasculite sistémica, envolvendo os vasos de pequeno e médio calibre, associando-se frequentemente a granulomatose vascular e extravascular.⁵⁷ Pode apresentar-se com sintomas constitucionais inespecíficos, nomeadamente febre, mal-estar geral, astenia, emagrecimento, artralgias e/ou mialgias.^{32,55,66}

A maioria das manifestações respiratórias da SCS desenvolve-se nas fases prodrómica e eosinofílica da doença. Uma rinite alérgica grave está presente em 75 a 85% dos doentes, frequentemente associada a sinusite recor-

rente e polipose nasal.^{1,32,55} Lesões necrotizantes da nasofaringe e vias aéreas superiores são mais características da granulomatose de Wegener (GW), raramente ocorrendo na SCS.⁵⁵

A asma, habitualmente grave, tornando-se rapidamente corticodependente, está presente em mais de 95% dos doentes e precede a fase vasculítica em cerca de 3 a 9 anos,^{57,59,67} podendo, no entanto, estender-se até aos 30 anos^{1,32} ou, em alternativa, estabelecer-se contemporaneamente ao quadro de vasculite sistémica. Um curto intervalo entre o início da asma e a vasculite parece associar-se a uma maior gravidade da última.³² Embora raramente os sintomas da asma possam regredir nos estádios precoces da fase vasculítica com a progressão da doença, a gravidade e o número de exacerbações agudas da asma tende a aumentar exigindo corticoterapia sistémica prolongada, o que pode suprimir parcial ou totalmente o quadro clínico da SCS que apenas se torna evidente aquando da sua redução ou interrupção.

O estudo da função pulmonar revela um distúrbio ventilatório obstrutivo.^{32,55} Em alguns casos raros, os doentes apresentam infecções respiratórias recorrentes que conduzem ao desenvolvimento de bronquiectasias.

Ocasionalmente, a telerradiografia do tórax pode permanecer normal durante o curso da doença. Por vezes, observa-se um padrão intersticial ou nodular difuso, mas, contrariamente à GW, lesões pulmonares nodulares cavitadas são excepcionais.^{1,32}

A TCAR evidencia áreas em vidro despolido ou consolidação parenquimatosa⁶⁹ com distribuição aleatória ou predomínio periférico e, menos frequentemente, nódulos centrilobulares, espessamento ou dilatação das paredes brônquicas, espessamento septal interlobular, linfadenopatias hilares ou mediastínicas, derrame pleural e pericárdico.^{36,68,69}

O achado na TCAR de engurgitamento proeminente das artérias pulmonares periféricas, associado a uma configuração tortuosa e estrelada, pode ser indiciador do diagnóstico, correlacionando-se com as alterações histológicas detectadas na biópsia pulmonar.⁷⁰

Uma síndrome Löffler-like com infiltração eosinofílica do parênquima pulmonar pode ser observada em 38 a 40% dos doentes manifestando-se clinicamente por dispnéia sibilante e tosse. Imagiologicamente apresentam (37-72%)^{57,59} infiltrados pulmonares periféricos, mal definidos, sem distribuição regional lobar ou segmentar preferencial, por vezes migratórios e transitórios.^{59,68} Funcionalmente, podem revelar uma síndrome ventilatória obstrutiva ou restritiva com diminuição da DL_{CO}.

As manifestações extrapulmonares da SCS incluem o envolvimento de vários órgãos vitais, nomeadamente o coração, o sistema nervoso central e periférico e o rim (Quadro 3).

Formas limitadas de SCS apenas com envolvimento pulmonar ou cardíaco e formas frustradas podem assemelhar-se a outras síndromes eosinofílicas, como a PECL ou a SHE, com sintomas extratorácicos *minor*.

Os exames laboratoriais são inespecíficos. Eosinofilia no sangue periférico, usualmente entre 5000 a 9000 eosinófilos/ μ l, constitui o achado mais característico, apresentando habitualmente paralelismo com a actividade do processo de vasculite.^{57,59} A sua ausência ocasional pode dever-se às reduções ou flutuações na contagem de eosinófilos ocorridas espontaneamente ou induzidas pela corticoterapia decorrente do tratamento da asma.

Até 30% dos doentes desenvolve derrame pleural, habitualmente um exsudado com predomínio de eosinófilos, pH inferior a 3 e baixos níveis de glicose, podendo associar-se a toracalgia pleurítica.^{32,55}

Até 30% dos doentes desenvolve derrame pleural, habitualmente um exsudado com predomínio de eosinófilos, pH inferior a 3 e baixos níveis de glicose, podendo associar-se a toracalgia pleurítica.^{32,55}

Quadro 3. Manifestações extrapulmonares da síndrome de Churg-Strauss

Órgão ou sistema	Frequência	Considerações clínicas
Coração	30-50%	A miocardite eosinofílica e/ou a artrite coronária ^{57,59,67} podem conduzir de forma insidiosa e inicialmente assintomática a miocardiopatia dilatada e insuficiência cardíaca congestiva progressiva em 47% dos doentes. ^{32,71} A cardiopatia isquémica resultante da vasculite necrotizante das artérias coronárias revela-se fatal em cerca de 60% dos casos. O envolvimento pericárdico (pericardite aguda ou constrictiva, derrame pericárdico) ocorre em $\frac{1}{3}$ dos doentes. O tamponamento cardíaco é, no entanto, raro.
Sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP)	SNC: 66% SNP: 75-77%	Compromisso dos pares cranianos, particularmente a nevrite óptica. Hemorragia subaracnoideia e enfarte cerebral que constituem importantes causas de morte. ^{32,55} Neuropatia periférica, usualmente mononevrite multiplex que, na ausência de tratamento, pode progredir para polineuropatia simétrica ou assimétrica. ^{55,57}
Aparelho digestivo	31%	Quadro de gastroenterite eosinofílica e vasculite intestinal caracterizado por dor abdominal (59%), dejectões diarreicas (33%), hemorragia digestiva (18%) e colite. ⁵⁵
Pele	50-70%	Púrpura não trombocitopénica, nódulos subcutâneos na superfície extensora dos braços (sobretudo os cotovelos), mãos e pernas, ⁵⁵ urticária, rash maculopapular ou <i>livedo reticularis</i> . A biópsia cutânea constitui o procedimento mais comum e simples de obter evidência histológica de vasculite.
Rim	25%	Insuficiência renal (50% dos casos), nefrite intersticial, glomerulonefrite segmentar focal. ^{32,57} Enfarte renal recorrente que conduz, em 30% dos casos, a hipertensão arterial sistémica grave, de difícil controlo clínico. A falência renal é rara, ocorrendo em < 10% dos doentes. ⁵⁵
Sistema ósteo-articular	Infrequente	Poliartralgias migratórias, mialgias, arterite temporal. Ocorrem apenas na fase de vasculite.

O estudo do LBA revela uma alveolite eosinofílica > 33%, por vezes > 60%, embora habitualmente seja menos significativa do que a observada na PECl ou na SHE.^{32,72}

Cerca de 50% dos doentes apresenta títulos baixos de factor reumatóide e 48 a 73% evidencia positividade para p-ANCA com especificidade para mieloperoxidase,^{57,67} igualmente presentes em outras vasculites sistémicas, particularmente a GW e a poliangeíte microscópica. Outras alterações incluem a presença de complexos imunes circulantes, hipergamaglobulinemia, e níveis urinários elevados de EDN, podendo esta última representar um indicador de actividade da doença.⁷³

Nos casos com doença activa foram evidenciadas elevações significativas da ECP, da fracção solúvel do receptor da IL-2 (sIL-2R) e da trombosmodulina solúvel (sTM), indicando um defeito imunorregulador associado a vasculite e eosinofilia. Os níveis do sIL-2R correlacionam-se de forma evidente com os níveis de sTM que constitui um marcador de lesão das células endoteliais sugerindo que esta seja consequente à activação das células T.^{55,74} As citocinas Th2 encontram-se elevadas, nomeadamente a IL-4, IL-5, IL-13 e interferon- γ .^{1,75}

A maioria apresenta anemia normocrómica normocítica, elevação da VS e dos níveis séricos de IgE (500-1000 UI/ml), variando estes com a actividade da doença.

O diagnóstico anatomopatológico da SCS pode ser obtido através da biópsia de tecidos clinicamente afectados, nomeadamente pele, nervo ou músculo, embora a biópsia pulmonar cirúrgica constitua o método *gold standard* para a caracterização histológica desta entidade.²⁷ As principais alterações descritas incluem uma vasculite de células gigantes, eosinofílica, preferencialmente dos vasos de pequeno calibre, a infiltração tecidual por eosinófilos, áreas extensas de necrose e granulomas extravasculares com histiócitos em paliçada e células gigantes.^{55,76} A linfadenopatia eosinofílica está presente em 30 a 40% dos doentes.⁷⁷

Não existe actualmente consenso quanto aos critérios de diagnóstico da SCS. Lanham *et al.* propuseram três: asma, eosinofilia periférica > $1,5 \times 10^9/l$ e vasculite sistémica atingindo pelo menos dois órgãos extrapulmonares.⁵⁹

O Colégio Americano de Reumatologia estabeleceu 6 critérios de classificação da SCS a aplicar em doentes com vasculite histologicamente comprovada.⁷⁸ A presença de pelo menos 4 comporta uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 99,7% para SCS: asma; doença dos seios perinasais; eosinofilia periférica > 10%; mono ou polineuropatia; evidência radiológica de opacidades pulmonares transitórias ou migratórias; constatação histológica da acumulação de eosinófilos em áreas extravasculares.

Os corticosteróides constituem o tratamento de escolha com bólus de metilprednisolona nos casos mais graves, seguidos de prednisolona oral na dose de 1mg/kg/dia durante 6 a 12 semanas, com redução gradual progressiva até às doses de manutenção que permitam controlar as manifestações do processo de vasculite, cuja recidiva é comum.

Na ausência de critérios de gravidade à altura do diagnóstico (envolvimento cardíaco, neurológico, gastrintestinal, proteinúria > 1g/dia ou insuficiência renal com creatinina sérica > 1,58 mg/dl), cerca de metade dos doentes atinge a remissão completa com a corticoterapia e não recidiva. No entanto, quando presentes, têm valor prognóstico importante, permitindo estimar as taxas de mortalidade aos 5 anos em função da presença de nenhum, um ou pelo menos três critérios em 12, 26 e 46%, respectivamente.⁷⁹

A monitorização da resposta ao tratamento e do desenvolvimento de recidiva é conseguida através da evolução da contagem de eosinófilos e dos níveis de VS e IgE. Positividade persistente para p-ANCA poderá constituir um marcador do processo patológico subjacente, não reflectindo, contudo, a actividade da doença.⁵⁵ As alterações imagiológicas podem estabilizar ou regredir rapidamente em resposta à terapêutica. Recidivas tardias após resposta favorável ao tratamento são incomuns. No entanto, descontinuação terapêutica prematura pode resultar em recorrência.

Outras opções terapêuticas incluem a associação de imunossuppressores (azatioprina ou pulsos de ciclofosfamida) nos doentes com morbidade grave, fulminante, nos não respondedores à corticoterapia isolada e nos ca-

sos de recidiva recorrente, embora os agentes citotóxicos não as previnam totalmente e aumentem o risco de sobreinfecções.¹

A associação do interferon- α aos corticosteróides revelou-se eficaz em doentes graves, que não apresentaram resposta com ciclofosfamida.⁸⁰

A plasmaferese usada em doentes com glomerulonefrite por SCS não revelou benefícios adicionais à terapêutica com corticosteróides com ou sem ciclofosfamida.⁵⁵

Ainda que o prognóstico permaneça indefinido, o tratamento é determinante na redução significativa da mortalidade. Previamente à instituição da corticoterapia, a doença era invariavelmente fatal, com mortalidade de 50% dos doentes não tratados cerca de 3 meses após o estabelecimento do processo de vasculite. Comparativamente, as séries mais recentes sugerem uma taxa de sobrevida aos 5 anos superior a 70%.^{57,67,79}

A maioria das causas de mortalidade constitui complicações da fase de vasculite dependentes do envolvimento de órgãos vitais, nomeadamente insuficiência cardíaca e/ou enfarte agudo do miocárdio, hemorragia ou enfarte cerebral, falência renal, hemorragia digestiva e mal asmático. O envolvimento cardíaco constitui uma fonte *major* de morbidade e a principal causa de morte atribuída a este distúrbio (33-48%).^{32,55} O envolvimento cardíaco ou gastrointestinal é o que confere pior prognóstico.

SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICA IDIOPÁTICA

A síndrome hipereosinofílica “idiopática” (SHE) constitui um distúrbio raro caracterizado por hipereosinofilia periférica e infiltração orgânica difusa por eosinófilos.^{32,81}

Estudos recentes demonstraram que esta síndrome representa de facto um grupo heterogéneo de distúrbios que resultam da proliferação clonal de linfócitos ou eosinófilos^{1,82} e apresentam um largo espectro de gravidade, desde formas limitadas com envolvimento mínimo de órgãos não críticos (como a pele), até disfunção multiorgânica

fatal.³² A sua definição, inicialmente proposta por Chusid *et al.* em 1975,⁸³ inclui: eosinofilia periférica persistente superior a 1500/ μ l presente por mais de 6 meses; evidência de disfunção multiorgânica (envolvendo dois ou mais órgãos); exclusão de outras causas conhecidas de eosinofilia, incluindo infecções parasitárias, diátese alérgica, vasculite ou tumor.

A SHE atinge preferencialmente o sexo masculino, com um *ratio* homem:mulher de 9:1, podendo ocorrer em qualquer idade, embora seja mais frequentemente diagnosticada entre os 20 e os 50 anos.^{1,32,81}

Caracteriza-se clinicamente pelo estabelecimento insidioso de fadiga (26%), tosse (24%) e dispneia (16%).⁸⁴ Outros sintomas de apresentação incluem mialgias (14%), angioedema (14%), *rash* (12%), febre (12%) e lesões retinianas (10%).⁸⁴

Em 45 a 60% dos doentes constata-se envolvimento cardíaco, neurológico, pulmonar, esplénico ou da pele. O atingimento gastrointestinal, hepático ou ocular, é menos frequente, evidenciando-se em 20 a 30% dos casos.^{84,85} (Quadro 4).

O envolvimento pulmonar, presente em 40% dos doentes,^{81,83,84} caracteriza-se clinicamente por tosse crónica, persistente, não produtiva, de predomínio nocturno, que constitui o sintoma respiratório mais frequente. Dispneia sibilante pode estar presente, embora sem evidência funcional de obstrução ventilatória. Foram descritos alguns casos de hipertensão pulmonar, ARDS e edema pulmonar (devido à ICC) em doentes com SHE. Imagiologicamente, menos de 25% dos doentes apresenta infiltrados pulmonares difusos ou focais, transitórios, sem distribuição regional preferencial,⁸⁸ padrão micronodular ou em vidro despolido.¹ Histologicamente, identifica-se uma infiltração intersticial difusa por eosinófilos e áreas de necrose parenquimatosa atribuídas a microêmbolos pulmonares. Contrariamente à SCS, não há evidência de vasculite.³² A alveolite eosinofílica detectada no LBA é habitualmente ligeira, contrastando com a hipereosinofilia periférica, e apenas está presente quando há envolvimento pulmonar.^{32,89}

Quadro 4. Manifestações extrapulmonares da síndrome hipereosinofílica

Órgão ou sistema	Frequência	Considerações clínicas
Coração	58%	Principal causa de morbidade e mortalidade. ⁸⁴ A lesão cardíaca mediada por eosinófilos activados evolui em 3 fases sequenciais: ^{81,84} 1.ª Fase de necrose aguda: – ocorre 5-6 semanas após o estabelecimento da doença; – clinicamente silenciosa, torna a biópsia do endomiocárdio necessária para confirmação diagnóstica. 2.ª Fase de formação de trombos intracavitários ao longo do endocárdio lesado. 3.ª Fase de fibrose do endomiocárdio: – ocorre após 2 ou mais anos de evolução da doença; – caracteriza-se clinicamente por miocardiopatia restritiva, ⁸⁶ regurgitação mitral (82%) ou tricúspida (55%), cardiomegália e ICC. ⁸⁴
SNC e SNP	>60%	Doença tromboembólica cerebral, resultante da libertação dos trombos intracardíacos na circulação, encefalopatia e neuropatia periférica. ^{32,87} A recidiva embólica pode ocorrer mesmo sob anticoagulação adequada. ⁸³ Importante causa de morbidade. Ocasionalmente, a forma de apresentação da SHE. ³²
Pele	25-56%	Angioedema, urticária, lesões eritematosas pruríticas, nodulares e papulares. ⁸¹ Menos frequentemente desenvolvem-se ulcerações da mucosa a nível do tubo digestivo ou nasofaringe, resistentes à terapêutica. ⁹⁰ A existência e o tipo de lesões cutâneas apresentam valor prognóstico – doentes com angioedema e urticária têm habitualmente uma evolução benigna, sem complicações cardíacas ou neurológicas e com boa resposta à corticoterapia. ⁸¹
Sistema hematopoiético	20-50%	Anemia (50%), trombocitopenia ou trombocitose, elevação dos níveis de vitamina B12, tromboembolismo venoso e arterial, hepatoesplenomegália e linfadenopatia (10-20%). ^{32,81,83} Eosinofilia marcada a nível da medula óssea (25-75% da contagem diferencial). ³²
Olhos	20-50%	Visão turva, devida a microêmbolos ou trombose local. ⁸¹ Envolvimento coroidal assintomático, detectado em angiografia fluoresceínica em mais de 50% dos casos. ⁸⁴

Vários mecanismos fisiopatológicos têm sido preconizados para a desregulação na produção de eosinófilos, nomeadamente: a expansão clonal de linfócitos T com consequente hiperprodução de sinais eosinofiloipoiéticos (IL-3; IL-5; GM-CSF); alterações nas citocinas eosinofiloipoiéticas *per se* por actividade biológica prolongada; alterações nos receptores ou na transdução de sinal dos receptores que medeiam a eosinofiloipoesis; ou inibição dos mecanismos de normal supressão da eosinofiloipoesis.⁸¹

Investigações realizadas permitiram identificar anomalias etiológicas específicas subjacentes à hipereosinofilia nestes doentes, evidenciando fundamentalmente duas variantes: a linfocítica e a mieloproliferativa atípica.^{81,91}

A variante linfocítica representa um distúrbio clonal dos linfócitos T com consequente produção de citocinas, particularmente a IL-5, por clones de linfócitos Th2 activados expressando fenótipos de superfície aberrantes (CD3⁺, CD4⁺, CD2⁺, TCR α/β).^{92,93} Os níveis séricos de IgE encon-

tram-se elevados na maioria dos casos, resultante da produção das citocinas Th2 IL-4 e IL-13 e a detecção de hiper-gamaglobulinemia policlonal é comum.¹

Nestes doentes evidencia-se um predomínio de manifestações cutâneas que incluem eczema, eritrodermia, urticária e angioedema,⁸¹ podendo assemelhar-se à doença de Gleich (angioedema episódico com eosinofilia).¹ Em alguns casos pode desenvolver-se um linfoma cutâneo ou a síndrome de Sezary devido a transformação progressiva dos linfócitos aberrantes por alterações citogenéticas (ex.: deleções parciais 6q) e perda da expressão do receptor de superfície TCR/CD3.¹

A variante mieloproliferativa constitui um distúrbio mieloproliferativo primário atribuído a anomalias citogenéticas características identificadas nestes doentes, nomeadamente uma deleção intersticial no cromossoma 4q12, com consequente produção de uma proteína tirosina cinase anómala (Fip ILLI-PDGFR α).^{81,94}

Este subgrupo de doentes manifesta características clínicas e biológicas tipicamente observadas nos doentes com síndromes mieloproliferativas crónicas, incluindo hepatomegalia, esplenomegalia, anemia, trombocitose, níveis séricos elevados de vitamina B₁₂ e fosfatase alcalina leucocitária e a presença de precursores leucocitários na circulação periférica.^{1,81} As manifestações cutâneas são incomuns, embora as ulcerações da mucosa possam ser proeminentes.^{86,91} Complicações cardíacas graves, resistentes à corticoterapia, são frequentes.

O imatinib, um inibidor da tirosina cinase, revelou-se eficaz no tratamento de doentes refractários aos corticosteróides, hidroxureia e/ou interferon- α .⁹⁴

Menos de 50% dos doentes responde adequadamente aos corticosteróides como terapêutica de primeira linha.⁴ Outras terapêuticas incluem os agentes citotóxicos (hidroxureia, vincristina, etopósido), ciclosporina,¹ e interferon- α ,⁸⁵ particularmente na variante mieloproliferativa. Respostas favoráveis têm sido evidenciadas com o anticorpo monoclonal anti-IL-5 (mepolizumab) em doentes de ambas as variantes e na SHE com dermatite eosinofílica ou ulcerações da mucosa.^{85,95,96}

Com as estratégias terapêuticas adequadas, o prognóstico da SHE tem melhorado significativamente, demonstrando as séries mais recentes uma sobrevida aos 10 anos de cerca de 70%.⁸⁴

Sem tratamento, a sobrevida média é de 9 meses, com sobrevidas aos 3-4 anos estimadas em 10 a 12%.³²

A identificação de variantes específicas na SHE tornam a designação “idiopática” cada vez mais inadequada, já que aquelas constituem entidades distintas com testes diagnósticos, opções terapêuticas e considerações prognósticas específicas. No entanto, um número significativo de casos permanece por classificar, estando alguns relacionados com outras síndromes, como a vasculite necrotizante eosinofílica, a doença de Gleich ou a síndrome NERDS (nódulos cutâneos, eosinofilia, alterações reumáticas, dermatite e edemas).⁹¹

PNEUMONIAS EOSINOFÍLICAS PARASITÁRIAS

A infestação parasitária constitui a principal causa de pneumonia eosinofílica no mundo. As manifestações clínicas são inespecíficas, sendo necessário a aplicação de métodos apropriados para estabelecer o diagnóstico.

O espectro das síndromes infecciosas parasitárias associadas a infiltrados pulmonares e eosinofilia pulmonar ou periférica abrange as seguintes entidades nosológicas: eosinofilia pulmonar tropical (síndrome de Weingarten), síndrome de Löffler (eosinofilia pulmonar simples) e síndrome de *larva migrans visceral*.

A **eosinofilia pulmonar tropical** representa uma filariose linfática causada por *Wuchereria bancrofti* e *Brugia malayi*, muito comum nas regiões intertropicais. Ocorre quatro a sete vezes mais frequentemente em homens adultos, a maioria manifestando a doença entre os 25 e os 40 anos.⁹⁷ Os humanos são infectados por larvas depositadas na pele por mosquitos. As microfilárias presentes na circulação sanguínea desenvolvem-se em parasitas adultos em 6 a 12 meses, ocupando os vasos linfáticos. As manifestações clínicas resultam da resposta

imunitária do hospedeiro aos constituintes antigénicos das microfilárias circulantes aprisionadas na vasculatura pulmonar.⁹⁸ A sintomatologia típica inclui um período de 1 a 2 semanas de febrícula, anorexia, emagrecimento, fadiga e tosse não produtiva paroxística nocturna.⁹⁹ Crises asmátiformes com dispneia sibilante são frequentes. Pode ainda ocorrer envolvimento cardíaco e do sistema nervoso central. O exame objectivo revela alterações auscultatórias pulmonares, nomeadamente roncos, crepitações e sibilos, sobretudo nos andares médios e bases pulmonares. Cerca de 15% dos doentes apresenta linfoadenopatia, hepato ou esplenomegalia.⁹⁷

Os achados laboratoriais incluem hipereosinofilia periférica, habitualmente superior a 3000/mm³, elevação da VS e dos níveis séricos de IgE total (frequentemente > 1000 UI/ml) e títulos elevados de IgE e IgG específicas anti-microfilárias. A citologia da expectoração identifica eosinófilos e, por vezes, cristais de Charcot-Leyden e espirais de Curschmann.¹ O estudo do LBA revela uma alveolite eosinofílica intensa (> 50%) nos casos de doença activa.^{32,100}

Dado que as microfilárias estão geralmente ausentes da circulação periférica, o diagnóstico definitivo depende da demonstração do parasita na biópsia ganglionar ou pulmonar.

Os achados radiológicos característicos incluem infiltrados reticulonodulares difusos mal definidos, localizados preferencialmente nos andares médios e inferiores.¹⁰¹ Adenopatias hilares e derrame pleural são raros. A telerradiografia do tórax é normal à altura do diagnóstico em 20 a 30% dos casos.⁹⁷

O estudo funcional ventilatório revela uma síndrome obstrutiva em até 30% dos doentes, sobretudo nos estádios iniciais. Um distúrbio ventilatório restritivo com diminuição da DL_{CO} é mais típico da doença de longa evolução.

O diagnóstico é estabelecido com base nos achados clínicos e laboratoriais descritos, em doentes residentes em áreas endémicas, e suportado pela rápida melhoria clínica evidenciada após tratamento com dietilcarbama-zina.⁴ As recidivas podem ocorrer, respondendo habitualmente a um novo ciclo terapêutico. A associação de cor-

ticosteróides pode revelar-se benéfica nos casos de doença crónica, com inflamação persistente e fibrose intersticial progressiva.

O nemátodo *Ascaris lumbricoides* constitui o helminta que mais frequentemente infecta os humanos, particularmente crianças, nas áreas tropicais e subtropicais. A **síndrome de Löffler** representa uma pneumonite eosinofílica transitória, por reacção de hipersensibilidade imediata, consecutiva à fase de migração pulmonar das larvas dos helmintas. Nesta fase, as larvas podem ser identificadas na expectoração, no LBA ou no suco gástrico. O exame parasitológico de fezes é geralmente negativo, já que a fase de migração larvar precede em algumas semanas a meses a emissão dos ovos, sendo estes aparentes apenas 8 semanas após o início da síndrome respiratória.

Clinicamente caracteriza-se por um quadro auto-limitado (1 a 2 semanas) de febrícula, tosse não produtiva, dispneia de tipo asmátiforme e, ocasionalmente, hemoptises.¹⁰² Pode atingir qualquer faixa etária, ocorrendo a sintomatologia respiratória cerca de 6 a 10 dias após a ingestão dos ovos. O exame físico é normal ou revela sibilos e crepitações finas à auscultação pulmonar, podendo associar-se às manifestações pulmonares hepatomegalia, reacções meníngeas ou uma erupção cutânea prurítica. Analiticamente, identifica-se uma eosinofilia periférica marcada, bem como pulmonar. Radiologicamente, evidenciam-se infiltrados alveolointersticiais não segmentares, transitórios, com localização periférica preferencial e de carácter migratório. A avaliação funcional revela uma síndrome ventilatória restritiva ligeira a moderada, com diminuição da DL_{CO}.

O diagnóstico baseia-se no quadro clínico-radiológico e nos dados epidemiológicos, não requerendo habitualmente a avaliação histológica do tecido pulmonar. A terapêutica com mebendazol oral tem como objectivo prevenir manifestações de infestação tardia, nomeadamente malnutrição, diarreia, dor abdominal ou oclusão intestinal.

A **síndrome de larva migrans visceral** causada por *Toxocara canis* e *Toxocara cati* apresenta uma distribuição mundial. A infestação ocorre por ingestão acidental de ovos embrionados e posterior disseminação tecidu-

lar das larvas. Apesar de se observar em todos os escalões etários, atinge frequentemente as crianças, exigindo um elevado grau de suspeição clínica, dado que permanece assintomática num grande número de casos. A sintomatologia respiratória inclui tosse quintosa de predomínio nocturno, crises asmáticas com dispneia e pieira, acompanhando-se de febre intermitente, mialgias, artralgias, urticária, alterações neurológicas e hepatoesplenomegalia. A radiografia do tórax evidencia infiltrados pulmonares peribrônquicos e/ou nodulares difusos.¹⁰³ A avaliação laboratorial revela hipereosinofilia periférica persistente (até 50 000/mm³), elevação dos níveis de IgE e hipergamaglobulinemia. O estudo do LBA demonstra uma alveolite eosinofílica. O diagnóstico baseia-se na serologia com detecção de anticorpos anti-*Toxocara*. Está recomendado apenas tratamento sintomático, sendo o uso de anti-helmínticos (tiabendazole) controverso. Ocasionalmente, a doença pulmonar pode ser severa e necessitar de ventilação mecânica, revelando-se benéfico, nestes casos, o uso de corticosteróides.¹

MICOSE BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

A **aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA)** resulta de uma reacção de hipersensibilidade complexa desencadeada por espécies de *Aspergillus* quando colonizam as vias aéreas inferiores de doentes asmáticos. Contudo, o achado de uma síndrome clínica semelhante produzida por outros fungos nomeadamente *Pseudallescheria boydii*, *Cladosporium herbarum*, *Candida albicans*, etc., conduziu ao uso do termo micose broncopulmonar alérgica para designar esta entidade.⁵

A resposta imunológica à colonização por *Aspergillus* combina reacções de hipersensibilidade tipo I e III, mediada por IgE e IgG, respectivamente, conduzindo a lesões a nível dos brônquios e parênquima pulmonar.¹⁰⁴ Episódios recorrentes de inflamação e obstrução brônquica por impaction mucóide conduzem a bronquiectasias, atelectasias, fibrose pulmonar e compromisso respiratório.¹⁰⁵

Estima-se que a ABPA surja como complicação em 1 a 2% dos casos de asma crónica (frequentemente cortico-dependente) e 10 a 15% dos casos de fibrose quística.³² Embora todos os esporos aspergiliares aerossolizados inalados em quantidades suficientes se possam comportar como alergénios, os baixos níveis basais de IgG dirigidos aos antigénios fúngicos encontrados na circulação e de IgA secretora no LBA sugerem que os indivíduos saudáveis eliminam eficazmente os esporos fúngicos.^{104,106} A exposição de indivíduos atópicos, pelo contrário, resulta numa vigorosa resposta imunitária mediada por IgE e IgG. A libertação de enzimas proteolíticas e micotoxinas pelo fungo, em conjugação com a resposta inflamatória mediada por linfócitos Th2, é responsável pela lesão broncopulmonar.

A ABPA atinge doentes de ambos os sexos, em qualquer faixa etária, embora o seu reconhecimento clínico ocorra habitualmente entre a terceira e a quarta décadas de vida.³² A maioria dos doentes revela uma história de atopia com rinite ou conjuntivite alérgicas, alergia medicamentosa e asma antes dos 20 anos. O quadro clínico caracteriza-se por asma complicada por episódios recorrentes de obstrução brônquica, febrícula, tosse produtiva com expectoração espessa com rolhões de muco acastanhado (compostos por uma massa de hifas aspergiliares, células inflamatórias e muco) e hemoptises.

A análise do LBA nestes doentes revela eosinofilia moderada e aumento dos níveis de IgE e IgA específicos para *Aspergillus*.

As manifestações imagiológicas típicas incluem infiltrados parenquimatosos, irregulares, transitórios (1 a 6 semanas), atelectasias e bronquiectasias cilíndricas e centrais, envolvendo preferencialmente os lobos superiores.

A maioria dos doentes apresenta uma síndrome ventilatória obstrutiva com insuflação, evidenciando-se uma resposta positiva à broncodilatação em menos de metade dos doentes.¹⁰⁷ Os que apresentam bronquiectasias ou fibrose podem exibir um distúrbio ventilatório misto. Apenas uma minoria de doentes revela uma diminuição da DL_{CO}, sobretudo na presença de bronquiectasias.¹⁰⁷

Os critérios de diagnóstico da ABPA incluem história de asma, infiltrados pulmonares, bronquiectasias proximais, níveis séricos de IgE total superiores a 1000 ng/ml, eosinofilia periférica superior a 500 células/mm³, testes cutâneos positivos na resposta imediata aos antígenos aspergiliares, precipitinas séricas para *Aspergillus fumigatus* e níveis séricos elevados de IgE e IgG específicas para *Aspergillus fumigatus*.^{108,109} Critérios de diagnóstico *minor* incluem o achado de rolhões de muco, a identificação de *Aspergillus* na expectoração e reactividade cutânea dual (imediate e tardia) aos antígenos aspergiliares.¹⁰⁹

Foram identificados cinco estádios clínicos na ABPA.³² O estágio agudo (estádio I) caracteriza-se por febre, eliminação de rolhões de muco contendo hifas aspergiliares, eosinófilos e cristais de Charcot-Leyden na expectoração, eosinofilia periférica $> 1 \times 10^9/l$, infiltrados pulmonares devidos à pneumonite eosinofílica ou atelectasias lobares ou segmentares devidas à impactação mucóide.¹¹⁰ O tratamento com corticosteróides nesta fase resulta numa diminuição do volume de expectoração, melhoria do controlo do broncospasmo, redução dos níveis séricos de IgE total em mais de 35%, desaparecimento das precipitinas séricas para *Aspergillus* e resolução dos infiltrados radiológicos. O estágio II concerne à fase de remissão da doença, caracterizada pela resolução dos sintomas, normalização radiológica e estabilização dos níveis de IgE total. Esta fase pode prolongar-se meses a anos, permitindo a redução ou mesmo descontinuação da corticoterapia. Doentes com ABPA em estágio III têm exacerbações recorrentes da doença, com o desenvolvimento de infiltrados pulmonares de novo e reelevações da IgE sérica, com ou sem exacerbação concomitante da sintomatologia. Até $1/3$ dos doentes com infiltrados pulmonares podem ser assintomáticos, pelo que a progressão da doença pode passar despercebida. Os níveis séricos de IgE total fluctuam com a actividade da doença, devendo ser monitorizados cada 1 a 2 meses até pelo menos um ano após o diagnóstico. Níveis normais num doente sintomático não

tratado excluem virtualmente o diagnóstico. O estágio IV evidencia uma asma corticodependente. IgE total, precipitinas, IgE e IgG específicas para *Aspergillus* permanecem elevadas, apesar da terapêutica corticosteroide crónica. O estágio V caracteriza-se por fibrose pulmonar. Os doentes apresentam dispneia e broncospasmo persistente, expectoração crónica, infecções respiratórias recorrentes e anomalias nas trocas gasosas, cianose ou hipocratismo digital. O perfil serológico é idêntico ao do estágio IV.

Os corticosteróides sistémicos constituem a base do tratamento, com os objectivos primários de controlar os episódios de inflamação aguda e limitar a progressão das lesões broncopulmonares. A terapêutica para os estádios I e III inclui prednisolona na dose de 0,5 mg/kg/dia durante 2 semanas, seguida de um regime em dias alternados e redução progressiva durante um período de 3 a 6 meses. Terapêutica de manutenção prolongada por um ano pode ser necessária para prevenir recidivas. Os corticosteróides inalados podem contribuir para reduzir as doses e o tempo de corticoterapia sistémica. Agentes antifúngicos orais, como o itraconazol, revelaram-se úteis como terapêutica adjuvante, permitindo a redução das doses de corticoterapia sistémica,^{111,112} melhorando o perfil imunológico da doença e reduzindo o número de exacerbações agudas quando comparado com placebo.¹¹³ No entanto, o seu efeito a longo prazo na função pulmonar permanece indeterminado.¹¹⁴

Com terapêutica apropriada é possível o controlo da ABPA a longo prazo. Manutenção de corticóides orais em baixa dose previne a progressão para a fibrose pulmonar, e a maioria dos doentes em estágio V permanece clinicamente estável durante vários anos. VEMS persistentemente inferiores a 0,8L apresentam um pior prognóstico. A par da obstrução brônquica severa e da fibrose pulmonar, complicações tardias da ABPA incluem o desenvolvimento de aspergiloma, atelectasias lobares crónicas ou recorrentes, sinusite alérgica a *Aspergillus* (aspergilose sinobrônquica alérgica)¹¹⁵ ou eventual invasão tecidual fúngica limitada dos tecidos.

PNEUMONIAS EOSINOFÍLICAS ASSOCIADAS A FÁRMACOS, TÓXICOS E RADIAÇÕES

Uma vasta lista de fármacos tem sido associada ao desenvolvimento de infiltrados pulmonares e eosinofilia periférica e/ou pulmonar.

Síndromes pulmonares eosinofílicas induzidas por fármacos constituem um distúrbio heterogéneo no qual o quadro clínico-radiológico e funcional pulmonar revela um largo espectro de gravidade, desde formas frustradas autolimitadas até falência respiratória aguda com necessidade de ventilação mecânica.^{1,32} Assim, os hábitos medicamentosos nas semanas ou meses que precedem a síndrome clínica de pneumonia eosinofílica devem ser sistemática e exaustivamente investigados, incluindo o consumo de drogas ilícitas (cocaína e heroína).

Embora a eosinofilia pulmonar tenha sido associada a mais de 80 fármacos, a relação de causalidade foi apenas estabelecida em cerca de 20, a maioria pertencendo às classes de anti-inflamatórios não esteróides e antibióticos (Quadro 5). O mecanismo imunopatogénico permanece indefinido, parecendo envolver a imunidade celular e humoral.

Quadro 5. Fármacos associados a pneumonia eosinofílica

Ácido acetilsalicílico
Azatioprina
Captopril
Diclofenac
Etambutol
Fenitoína
GM-CSF
Ibuprofeno
Isoniazida
Metotrexato
Naproxeno
Nitrofurantoína
Penicilinas
Piroxicam
Sulfonamidas
Tamoxifeno
Trimetoprim-sulfametoxazole
Tetraciclina

A pneumonia eosinofílica induzida por fármacos pode ter uma apresentação aguda com insuficiência respiratória grave (PE aguda), desenvolver-se insidiosamente com um quadro de febrícula, dispneia progressiva e tosse (PE crónica), ou evidenciar-se por infiltrados pulmonares transitórios com eosinofilia (síndrome de Löffler) descobertos em telerradiografias do tórax realizadas sistematicamente em doentes com sintomatologia respiratória frustrada.

Em alguns doentes, manifestações cutâneas, como um rash papular ou urticariforme, constituem o primeiro sinal de reacção adversa medicamentosa, aumentando a probabilidade diagnóstica.

A associação de manifestações extrapulmonares iatrogénicas, como vasculite eosinofílica sistémica (mimetizando a SCS), está descrita em alguns casos.¹¹⁶

Os achados radiológicos típicos incluem infiltrados alvéolo-intersticiais mal definidos, ocasionalmente associados a derrame pleural.

O diagnóstico exige um elevado grau de suspeição clínica. A descontinuação do fármaco potencialmente responsável constitui o melhor teste diagnóstico, já que habitualmente conduz à resolução clínica, analítica e radiológica, em cerca de um mês. Menos de 10% dos doentes podem evidenciar alterações radiológicas residuais meses após a recuperação sintomática.

Terapêutica suplementar com corticosteróides não é habitualmente necessária, revelando-se, no entanto, útil na recuperação dos doentes com manifestações clínicas graves.^{2,32}

Alguns tóxicos são responsáveis por síndromes pulmonares eosinofílicas, nomeadamente o L-triptofano (síndrome eosinofilia-mialgia), que associa aos sintomas respiratórios mialgias generalizadas severas e eosinofilia periférica aguda,¹¹⁷ e a síndrome do óleo tóxico, resultante da ingestão de óleo alimentar contaminado com oleoanilide, caracterizada clinicamente por tosse, dificuldade respiratória aguda, dor abdominal, náuseas, vómitos, prurido e cefaleias.^{27,118} As complicações respiratórias tardias incluem fibrose pulmonar com restrição funcional e redução da DL_{CO} e hipertensão pulmonar.

PE crónica semelhante à PECl tem sido descrita em mulheres com neoplasia da mama submetidas a **radioterapia**.¹¹⁹ Num estudo retrospectivo envolvendo 5 mulheres, Cottin *et al.*¹¹⁹ verificaram que todas as doentes apresentavam antecedentes de asma e/ou atopia, desenvolvendo um quadro de dispneia e tosse 1 a 10 meses após concluída a radioterapia. Imagiologicamente evidenciavam infiltrados pulmonares unilaterais e limitados à área irradiada, ou, em alguns casos, bilaterais e migratórios. Laboratorialmente, apresentavam eosinofilia periférica ($> 1 \times 10^9/l$) e/ou pulmonar ($> 40\%$). A introdução de corticoterapia sistémica resultou numa rápida e total recuperação clínica e radiológica, embora, em algumas doentes, a descontinuação terapêutica tenha resultado em recidiva.

Ainda que o diagnóstico seja presuntivo e não se possa estabelecer uma relação causal definitiva, este estudo¹¹⁹ sugere que a alveolite provocada pela radiação pode provocar o desenvolvimento de pneumonia em organização (classicamente associada a esta terapêutica) ou PE crónica, provavelmente dependente de factores genéticos ou adquiridos ainda não totalmente esclarecidos.

BIBLIOGRAFIA

- Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. *Allergy* 2005;60:841-57.
- Kroegel C, Reissig A, Mock B. Eosinophilic pneumonia. In: Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B, editors. *Respiratory medicine*, 3th edn. London: Saunders, 2003: 1643-59.
- Jawa A, Lessnau K-D. Eosinophilic pneumonia. In: Peterson M, Talavera F, Quелlette DR, Rice TD, Mohsenifar Z, editors. *www.emedicine.com/topic 695*. 2005.
- Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. In: Schwarz MI, King TE Jr, editors. *Interstitial lung disease*, 4th edn. Hamilton, Ontario: B.C. Decker Inc., 2003:657-700.
- Cordier JF, Cottin V. Eosinophilic lung diseases. In: Murray BW, Nadel JA, editors. *Textbook of respiratory medicine*, 4th edn. Philadelphia: Saunders, 2005.
- Shi HZ, Xiao CQ, Li CQ, Mo XY, Yang QL, Leng J *et al.* Endobronchial eosinophils preferentially stimulate T helper cell type 2 responses. *Allergy* 2004;59:428-35.
- Shi HZ, Humbles A, Gerard C, Jin Z, Weller PF. Lymph node trafficking and antigen presentation by endobronchial eosinophils. *J Clin Invest* 2000;105:945-53.
- Kita H, Gleish GJ. The eosinophil: structure and function. In: Kaplan AP, ed. *Allergy* 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1997:148-78.
- Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998;338:1592-600.
- Kroegel C, Matthys H, Costabel U. Morphology and density features of eosinophil leukocytes in eosinophilic pneumonia. A case report. *Clin Invest* 1990;70:447-53.
- Kroegel C, Costabel U, Matthys H. Mechanism of membrane damage mediated by eosinophil major basic protein (MBP). *Lancet* 1987;1:1380-1.
- Pope-Harman AL, Davis WB, Allen ED, Christoforidis AJ, Allen JN. Acute eosinophilic pneumonia. A summary of 15 cases and review of the literature. *Medicine* 1996;75:334-42.
- Philit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A, Guerin C, Robert D, Cordier JF. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies 'Orphelines' Pulmonaires (GERM'O'P). *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1235-9.
- King TE Jr. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia. In: *www.uptodate.com*. 2005.
- Allen JN, Pacht ER, Gadek JE, Davis WB. Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure. *N Engl J Med* 1989;321:569-74.
- Hayakawa H, Sato A, Toyoshima M, Imokawa S, Taniguchi M. A clinical study of idiopathic eosinophilic pneumonia. *Chest* 1994;105:1462-66.
- Ogawa H, Fujimura M, Matsuda T, Nakamura H, Kumabashiri I, Kitagawa S. Transient wheeze. Eosinophilic bronchobronchiolitis in acute eosinophilic pneumonia. *Chest* 1993;104:493-6.
- Boyce JA. Eosinophilic lung syndromes. Annual meeting of the American College of Allergy, Asthma and Immunology. November 2000.
- Ricker DH, Taylor SR, Gartner JC Jr, Kurland G. Fatal pulmonary aspergillosis presenting as acute eosinophilic pneumonia in a previously healthy child. *Chest* 1991;100:875-7.
- Buchheit J, Eid N, Rodgers G Jr, *et al.* Acute eosinophilic pneumonia with respiratory failure: a new syndrome? *Am Rev Respir Dis* 1992;145:716-22.
- Nakajima M, Manabe T, Niki Y, Matsushima T. Cigarette smoke-induced acute eosinophilic pneumonia. *Radiology* 1998;207:829-31.
- Shintani H, Fujimura M, Yasui M, Ueda K, Kameda S, Noto M *et al.* Acute eosinophilic pneumonia caused by cigarette smoking. *Intern Med* 2000;39:66-8.
- Shintani H, Fujimura M, Ishiura Y, Noto M. A case of cigarette smoking-induced acute eosinophilic pneumonia showing tolerance. *Chest* 2000;117:277-9.
- Nakajima M, Manabe T, Niki Y, Matsushima T, Takashi S. A case of cigarette smoking-induced acute eosinophilic pneumonia showing tolerance. *Chest* 2000; 118:1517-8.

25. Kawayama T, Fujiki R, Honda J, Rikimaru T, Aizawa H. High concentration of (1→3)-beta-D-glucan in BAL fluid in patients with acute eosinophilic pneumonia. *Chest* 2003;123:1302-7.
26. Philit F, Cordier JF. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia. *Orphanet encyclopedia*, February 2002.
27. Allen JN, Davis WB. Eosinophilic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1423-38.
28. Badesch DB, King TE, Schwarz MI. Acute eosinophilic pneumonia: a hypersensitivity phenomenon? *Am Rev Respir Dis* 1989;139:249-52.
29. Okubo Y, Horie S, Hachiya T *et al.* Predominant implication of IL-5 in acute eosinophilic pneumonia: comparison with chronic eosinophilic pneumonia. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;116:76-80.
30. Taniguchi H, Kadota J, Fujii T *et al.* Activation of lymphocytes and increased interleukin-5 levels in bronchoalveolar lavage fluid in acute eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J* 1999;13:217-20.
31. Glazer CS, Cohen LB, Schwarz MI. Acute eosinophilic pneumonia in AIDS. *Chest* 2001;120:1732-5.
32. Tanoue LT. The eosinophilic pneumonias. *In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, editors. Fishman's manual of pulmonary diseases and disorders, 3th edn. New York: McGraw-Hill 2002;33:408-22.*
33. Tazelaar HD, Linz LJ, Colby TV *et al.* Acute eosinophilic pneumonia: histopathologic findings in nine patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:296-302.
34. King MA, Pope-Harman AL, Allen JN, Christoforidis GA, Christoforidis AJ. Acute eosinophilic pneumonia: radiologic and clinical features. *Radiology* 1997;203:715-9.
35. Abe K, Yanagi S, Imadsu Y *et al.* Acute eosinophilic pneumonia with fine nodular shadows. *Intern Med* 2003;42:88-91.
36. Johkoh T, Muller NL, Akira M, Ichikado K, Suga M, Ando M *et al.* Eosinophilic lung diseases: diagnostic accuracy of thin-section CT in 111 patients. *Radiology* 2000; 216:773-80.
37. Yamaguchi S, Okubo Y, Hossain M, *et al.* IL-5 predominant in bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood in a patient with acute eosinophilic pneumonia. *Intern Med* 1995;34:65-71.
38. Allen JN, Liao Z, Wewers MD, *et al.* Detection of IL-5 and IL-1 receptor antagonist in bronchoalveolar lavage fluid in acute eosinophilic pneumonia. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1366-72.
39. Okubo Y, Hossain M, Kai R, *et al.* Adhesion molecules on eosinophils in acute eosinophilic pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1259-63.
40. Nishigaki Y, Fujiuchi S, Yamazaki Y, *et al.* Increased vascular endothelial growth factor in acute eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J* 2003;21:774-8.
41. Carrington CB, Addington WW, Goff AM, Madoff IM, Marks A, Schwaber JR, *et al.* Chronic eosinophilic pneumonia. *N Engl J Med* 1969;280:787-98.
42. Brown KK, King TE. Treatment of chronic eosinophilic pneumonia. *In: www.uptodate.com. 2005.*
43. Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, Durieu J, Tonnel AB, Cordier JF. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies 'Orphelines' Pulmonaires (GERM'O'P). *Medicine (Baltimore)* 1998;77:299-312.
44. Marchand E, Etienne-Mastroianni B, Chanez P, Lauque D, Leclercq P, Cordier JF. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia and asthma: how do they influence each other? The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies 'Orphelines' Pulmonaires (GERM'O'P). *Eur Respir J* 2003;22:8-13.
45. Samman YS, Wali SO, Abdelaal MA, Gangi MT, Krayem AB. Chronic eosinophilic pneumonia presenting with recurrent massive bilateral pleural effusion. *Chest* 2001;119:968-70.
46. Steinfeld S, Golstein M, De Vuyst P. Chronic eosinophilic pneumonia (CEP) as a presenting feature of Churg-Strauss syndrome (CSS). *Eur Respir J* 1994;7:2098.
47. Hueto-Perez-de-Heredia JJ, Dominguez-del-Valle FJ, Garcia E, Gomez ML, Gallego J. Chronic eosinophilic pneumonia as a presenting feature of Churg-Strauss syndrome. *Eur Respir J* 1994;7:1006-8.
48. Vourlekis JS. Eosinophilic pneumonias. *In: Hanley ME, Welsh CH, editors. Diagnosis and treatment in pulmonary medicine. International edition. Lange medical books/McGraw-Hill 2003;16:167-72.*
49. Marchand E, Cordier JF. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. *Orphanet encyclopedia*, 2004.
50. Fujimura M, Yasui M, Shinagawa S, *et al.* Bronchoalveolar lavage cell findings in three types of eosinophilic pneumonia: acute, chronic and drug induced eosinophilic pneumonia. *Respir Med* 1998;92:743-9.
51. Azuma M, Nakamura H, Sano T, *et al.* Adhesion molecule expression on eosinophils in idiopathic eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J* 1996;9:2494-500.
52. Yoshida K, Shijubo N, Koba H, *et al.* Chronic eosinophilic pneumonia progressing to lung fibrosis. *Eur Respir J* 1994;7:1541-4.
53. Minakuchi M, Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, Mishima M. Chronic eosinophilic pneumonia: treatment with inhaled corticosteroids. *Respiration* 2003;70:362-6.
54. Naughton M, Fahy J, Fitzgerald MX. Chronic eosinophilic pneumonia. A long term follow-up of 12 patients. *Chest* 1993;103:162-5.
55. King TE. Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *In: www.uptodate.com. 2005.*
56. Noth I, Streck ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet* 2003;361:587-99.
57. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:26-37.
58. Conron M, Beynon HL. Churg-Strauss syndrome. *Thorax* 2000; 55:870-7.
59. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984;63: 65-81.

60. Hellmich B, Ehlers S, Csernok E, Gross WL. Update on the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S69.
61. Wechsler ME, Garpestad E, Flier SF, et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA* 1998;279:455-9.
62. Franco J, Artés MJ. Pulmonary eosinophilia associated with montelukast. *Thorax* 1999;54:558-60.
63. Kinoshita M, Shiraishi T, Koga T, et al. Churg-Strauss syndrome after corticosteroid withdrawal in an asthmatic patient treated with pranlukast. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:534-7.
64. Wechsler M, Finn D, Gunawardena D, et al. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest* 2000;117:708-13.
65. Le Gall C, Pham S, Vignes S, et al. Inhaled corticosteroids and Churg-Strauss syndrome: a report of five cases. *Eur Respir J* 2000;15:978-81.
66. Cottin V, Cordier JF. Churg-Strauss syndrome. *Allergy* 1999;54:535-51.
67. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med* 2003;115:284-90.
68. Choi YH, Im JG, Han BK, Kim JH, Lee KY, Myoung NH. Thoracic manifestation of Churg-Strauss syndrome: radiologic and clinical findings. *Chest* 2000;117:117-24.
69. Worthy SA, Muller NL, Hansell DM, Flower CDR. Churg-Strauss syndrome: the spectrum of pulmonary CT findings in 17 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:297-300.
70. Buschman DL, Waldron JA Jr, King TE Jr. Churg-Strauss pulmonary vasculitis. High resolution CT scanning and pathologic findings. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:458-60.
71. Hasley PB, Follansbee WP, Coulehan JL. Cardiac manifestations of Churg-Strauss syndrome: report of a case and review of the literature. *Am Heart J* 1990;120:996-1002.
72. Wallaert B, Gosset P, Prin L, Bart F, Marquette CH, Tonnel AB. Bronchoalveolar lavage in allergic granulomatosis and angiitis. *Eur Respir J* 1993;6:413-7.
73. Cottin V, Tardy F, Gindre D, Vernet G, Deviller P, Cordier JF. Urinary eosinophil-derived neurotoxin in Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:261-4.
74. Schmitt WH, Csernok E, Kobayashi S. Churg-Strauss syndrome serum markers of lymphocyte activation and endothelial damage. *Arthritis Rheum* 1998;41:445-8.
75. Tsukadaira A, Okubo Y, Kitano K, Horie S, Momose T, Takashi S, et al. Eosinophil active cytokines and surface analysis of eosinophils in Churg-Strauss syndrome. *Allergy Asthma Proc* 1999;20:39-44.
76. Katzenstein AL. Diagnostic features and differential diagnosis of Churg-Strauss syndrome in the lung. A review. *Am J Clin Pathol* 2000;114:767-72.
77. Churg A, Brallas M, Cronin SR, Churg J. Formes frustes of Churg-Strauss syndrome. *Chest* 1995;108:320-3.
78. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-100.
79. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:17-28.
80. Tatsis E, Schnabel A, Gross WL. Interferon-alpha treatment of four patients with the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 1998;129:370-4.
81. Weller PF. Idiopathic and other hypereosinophilic syndromes. *In: www.uptodate.com*. 2005.
82. Oliver JW, Deol I, Morgan DL, Tonk VS. Chronic eosinophilic leukemia and hypereosinophilic syndromes. Proposal for classification, literature review, and report of a case with a unique chromosomal abnormality. *Cancer Genet Cytogenet* 1998;107:111-7.
83. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975;54:1-27.
84. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, Ferrans VJ, Gralnick HR, Bjornson BH. The idiopathic hypereosinophilic syndrome: clinical, pathophysiologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1982;97:78-92.
85. Butterfield JH, Gleich GJ. Response of six patients with idiopathic hypereosinophilic syndrome to interferon alpha. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:1318-26.
86. Assa'ad AH, Spicer RL, Nelson DP, Zimmermann N, Rothenberg ME. Hypereosinophilic syndromes. *Chem Immunol* 2000;76:208-29.
87. Moore PM, Harley JB, Fauci AS. Neurologic dysfunction in the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med* 1985;102:109-14.
88. Winn RE, Kollef MH, Meyer JI. Pulmonary involvement in the hypereosinophilic syndrome. *Chest* 1994;105:656-60.
89. Cordier JF, Faure M, Hermier C, Brune J. Pleural effusions in an overlap syndrome of idiopathic hypereosinophilic syndrome and erythema elevatum diutinum. *Eur Respir J* 1990;3:115-8.
90. Weller PF. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Arch Dermatol* 1996;132:583-6.
91. Leiferman KM, Gleich GJ. Hypereosinophilic syndrome: case presentation and update. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:50-8.
92. Simon HU, Plotz SG, Dummer R, Blaser K. Abnormal clones of T cells producing interleukin-5 in idiopathic eosinophilia. *N Engl J Med* 1999;341:1112-20.
93. Cogan E, Schandené L, Crusiaux A, Cochaux P, Velu T, Goldman M. Clonal proliferation of type 2 helper T cells in a man with the hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 1994;330:535-8.
94. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1201-14.

95. Plotz SG, Simon HU, Darsow U, Simon D, Vassina E, Yousefi S, *et al.* Use of an anti-interleukin -5 antibody in the hypereosinophilic syndrome with eosinophilic dermatitis. *N Engl J Med* 2003; 349:2334-9.
96. Koury MJ, Newman JH, Murray JJ. Reversal of hypereosinophilic syndrome and lymphomatoid papulosis with mepolizumab and imatinib. *Am J Med* 2003; 115:587-9.
97. Ong RKC, Doyle RL. Tropical pulmonary eosinophilia. *Chest* 1998; 113:1673-5.
98. Chitkara RK, Sarinas PS. *Dirofilaria*, visceral larva migrans, and tropical pulmonary eosinophilia. *Semin Respir Infect* 1997; 12:138-48.
99. Malavige GN. Chronic cough and tropical pulmonary eosinophilia. *BMJ* 2003; 326:1036.
100. Pinkston P, Vijayan VK, Nutman TB, *et al.* Acute tropical pulmonary eosinophilia. Characterization of the lower respiratory tract inflammation and its response to therapy. *J Clin Invest* 1987; 80:216-22.
101. Rom WN, Vijayan VK, Cornelius MJ, Kumaraswami V, Prabhakar R, Ottesen EA, *et al.* Persistent lower respiratory tract inflammation associated with interstitial lung disease in patients with tropical pulmonary eosinophilia following conventional treatment with diethyl-carbamazine. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1088-92.
102. Sarinas PS, Chitkara RK. Ascariasis and hookworm. *Semin Respir Infect* 1997; 12:130-7.
103. Schantz PM, Glickman LT. Current concepts in parasitology. *Toxocaral visceral larva migrans*. *N Engl J Med* 1978; 298:436-9.
104. Kauffman HF, Tomee JF, van der Werf TS, de Monchy JG, Koeter GK. Review of fungus-induced asthmatic reactions. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:2109-16.
105. Reiff DB, Wells AU, Carr PJ, *et al.* CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165:261-75.
106. Greenberger PA, Smith LJ, Hsu CC, *et al.* Analysis of bronchoalveolar lavage in allergic bronchopulmonary aspergillosis: divergent responses of antigen-specific antibodies and total IgE. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:164-9.
107. Malo JL, Hawkins R, Pepys J. Studies in chronic allergic bronchopulmonary aspergillosis. Clinical and physiological findings. *Thorax* 1977; 32:254-63.
108. Greenberg PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:685-92.
109. Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, Cooper BJ, Roberts M, Harris KE. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 1977; 86:405-14.
110. Mintzer RA, Rogers LF, Kruglik GD, Rosenberg M, Neiman HL, Patterson R. The spectrum of radiologic findings in ABPA. *Radiology* 1978; 127:301-7.
111. Salez F, Brichet A, Desurmont S, Grosbois JM, Wallaert B, Tonnel AB. Effects of itraconazole therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 1999; 116:1665-8.
112. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catanzaro A, *et al.* A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000; 342:756-62.
113. Wark PA, Hensley MJ, Saltos N, Boyle MJ, Toneguzzi RC, Epid GD, *et al.* Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:952-7.
114. Wark P. Pathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis and an evidence-based review of azoles in treatment. *Respir Med* 2004; 98:915-23.
115. Leonard CT, Berry GJ, Ruoss SJ. Nasal-pulmonary relations in allergic fungal sinusitis and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2001; 21:5-15.
116. Yermakov VM, Hitti IF, Sutton AL. Necrotizing vasculitis associated with diphenylhydantoin: two fatal cases. *Hum Pathol* 1983; 13:182-4.
117. Hertzman PA, Blevins WL, Mayer J, Greenfield B, Ting M, Gleich GJ. Association of the eosinophilia-myalgia syndrome with the ingestion of tryptophan. *N Engl J Med* 1990; 322:869-73.
118. Alonso-Ruiz A, Calabozo M, Perez-Ruiz F, Mancebo L. Toxic oil syndrome. A long-term follow-up of a cohort of 332 patients. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72:285-95.
119. Cottin V, Frogner R, Monnot H, Levy A, De Vuyst P, Cordier JF. Chronic eosinophilic pneumonia after radiation therapy for breast cancer. *Eur Respir J* 2004; 23:9-13.