

# Síndrome Hipereosinofílica com Envolvimento Cutâneo: Um Caso Moderado de uma Doença Grave

## *Hypereosinophilic Syndrome with Skin Involvement: A Mild Case in a Severe Disease*

Sara S. Santos , Filipa Duarte , Luís Neto Fernandes , Sérgio Gomes Ferreira , Sofia Osório Ferreira , José Meireles 

### Resumo:

A síndrome hipereosinofílica define-se como um grupo de doenças raras caracterizadas pela associação de eosinofilia no sangue periférico (contagem absoluta de eosinófilos  $> 1,5 \times 10^9/L$ ) em dois controlos analíticos realizados com pelo menos um mês de intervalo, lesão e/ou disfunção de órgãos mediada por eosinófilos, quando outras causas potenciais foram excluídas.

Os autores apresentam o caso de uma mulher de 89 anos com lesões purpúricas nos membros inferiores, com início três meses antes. Ao exame físico verificaram-se múltiplas lesões purpúricas dispersas pelos membros inferiores e a investigação diagnóstica mostrou eosinofilia periférica ( $19,82 \times 10^9/L$ ) e elevação da imunoglobulina E ( $709 U/L$ ) sem outras alterações significativas. A biópsia de pele evidenciou um número moderado de eosinófilos na derme superficial, sugestivo de síndrome hipereosinofílica. A doente realizou ciclo de corticoterapia com prednisolona  $1 \text{ mg/kg}$  durante seis dias, apresentando rápida resolução da eosinofilia, sem agravamento após a redução do corticoide.

**Palavras-chave:** Pele/patologia; Síndrome Hipereosinofílica/diagnóstico; Síndrome Hipereosinofílica/tratamento farmacológico.

### Abstract:

*Hypereosinophilic syndromes are a group of rare disorders defined by the association of peripheral blood eosinophilia (absolute eosinophil count  $>1.5 \times 10^9/L$ ) on two examinations taken at least one month apart, eosinophil-mediated organ damage and/or dysfunction, with exclusion of other potential causes.*

*We present a case of an 89-year-old woman with purpuric lesions on both legs, beginning the past few months. Physical examination revealed multiple scattered purpuric*

*macules in the lower limbs and diagnostic work-up showed eosinophilia ( $19.82 \times 10^9/L$ ) and high immunoglobulin E ( $709 U/L$ ) without any remarkable other change. Skin biopsy showed superficial dermis with moderate number of eosinophils, suggestive of hypereosinophilic syndrome. The patient was treated with prednisolone  $1 \text{ mg/kg}$  for six days, presenting quick resolution of eosinophilia, without worsening after corticosteroid taper.*

**Keywords:** *Hypereosinophilic Syndrome/diagnosis; Hypereosinophilic Syndrome/drug therapy; Skin/pathology.*

### Introdução

O diagnóstico da síndrome hipereosinofílica (SHE) requer o preenchimento de três critérios diagnósticos:

- 1) Contagem de eosinófilos no sangue periférico superior a  $1500/mm^3$  em dois controlos analíticos realizados com pelo menos um mês de intervalo;
- 2) Lesão ou disfunção orgânica;
- 3) Ausência de outra etiologia para a eosinofilia no sangue periférico.<sup>1</sup> A prevalência exata da SHE é desconhecida e foi estimada entre 0,36 – 6,3 por 100 000 habitantes nos Estados Unidos.<sup>2</sup>

A SHE é pleomórfica na sua apresentação clínica e pode ser idiopática ou secundária a distúrbios alérgicos, infecciosos, reumatológicos e neoplásicos.<sup>3</sup>

A hipereosinofilia que não é decorrente de alergias medicamentosas ou de infeções parasitárias está na dependência de dois mecanismos: por um lado, a proliferação eosinofílica clonal (devido a um defeito molecular primário envolvendo células-tronco hematopoiéticas e/ou defeitos na transdução de sinal dos recetores que medeiam a eosinofiloiose) e, por outro, a superprodução de citocinas eosinofiloipoéticas, como a interleucina-5.<sup>4</sup> Ainda assim, em 70%-80% dos casos o mecanismo subjacente da hipereosinofilia permanece desconhecido.<sup>5,6</sup>

Os órgãos mais afetados são a pele, coração, pulmão e trato gastrointestinal. Os corticosteroides continuam a ser a terapia de primeira linha para a maioria das formas de SHE.<sup>5</sup>

Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal

<https://doi.org/10.60591/crspmi.113>



**Figura 1:** Lesões purpúricas nos membros inferiores associados a síndrome hipereosinofílica com envolvimento cutâneo.

### Caso Clínico

Mulher de 89 anos, com antecedentes médicos conhecidos de hipertensão arterial essencial, dislipidemia, doença pulmonar obstrutiva crónica e doença renal crónica, apresentou-se no Serviço de Urgência com lesões purpúricas não pruriginosas em ambos os membros inferiores, com início três meses antes e agravamento no mês anterior. Concomitantemente, referia dispneia e edemas periféricos com uma

semana de evolução. Negava mudanças recentes na medicação habitual. Apesar de não haver contexto epidemiológico sugestivo, a doente cumpriu ciclo de albendazol prescrito pelo médico assistente devido a eosinofilia periférica identificada em controlo analítico realizado em ambulatório dois meses antes da recorrência ao Serviço de Urgência.

Ao exame físico apresentava múltiplas lesões purpúricas dispersas nos membros inferiores (Figs. 1 e 2), sem outras



**Figura 2:** Lesões purpúricas nos membros inferiores associados a síndrome hipereosinofílica com envolvimento cutâneo.

lesões significativas. A investigação laboratorial inicial mostrou eosinofilia periférica ( $19,82 \times 10^9/L$ ), contagem normal de plaquetas, lesão renal aguda (estadio 2 AKIN/KDIGO), elevação do peptídeo natriurético tipo B, troponina I normal, ausência de elevação significativa dos marcadores inflamatórios e radiografia torácica com edema intersticial.

A doente foi internada na enfermaria de Medicina Interna, sob terapêutica diurética, com consequente melhoria da hipovolemia e da função renal. A investigação diagnóstica revelou vitamina B12 sérica normal, imunoglobulina E elevada (709 U/L), estudo autoimune incluindo ANCA negativo, sedimento urinário sem alterações de relevo nomeadamente eritrocitúria ou proteinúria, ausência de crioglobulinemia e beta-2 microglobulina elevada com eletroforese de proteínas séricas normal, dosagem de imunoglobulinas no sangue normal e a pesquisa de cadeias leves no soro sem alterações. A infeção por hepatite C foi excluída. A biópsia de pele mostrou moderada quantidade de polimorfonucleares eosinófilos, difusos, com escassos linfócitos, sem qualquer disposição peri-vascular nem peri-anexial, sem necrose fibrinoide ou leucocitoclástica ou granulomas de células epitelioides, portanto, aspetos estes característicos de síndrome hipereosinofílica e não sugestivos de granulomatose eosinofílica com poliangeíte. A tomografia computadorizada do tórax e o ecocardiograma transtorácico excluíram lesão de órgão-alvo. A doente foi tratada com prednisona 1 mg/kg durante seis dias, apresentando rápida resolução da eosinofilia, sem agravamento após a redução do corticoide. Dois anos após este episódio a doente mantém-se sem novas lesões cutâneas ou eosinofilia periférica.

## Discussão

Deve-se suspeitar de SHE em doentes com eosinofilia periférica persistente  $>1,5 \times 10^9/L$  em pelo menos duas ocasiões, e a avaliação imediata deve ser realizada, mesmo em doentes assintomáticos, de forma a identificar e prevenir lesão de órgão-alvo.

O diagnóstico de SHE pode ser desafiador, uma vez que existem inúmeras causas de eosinofilia e trata-se de um diagnóstico de exclusão. Nos países desenvolvidos, a causa mais frequente de eosinofilia periférica são as alergias, contudo a nível mundial são as infeções parasitárias a liderar esse *ranking*.<sup>7</sup>

A malignidade é também uma etiologia a ter em conta. No caso apresentado, a elevação da  $\beta 2$  microglobulina levantou inicialmente essa suspeita, apesar do contexto clínico e os restantes achados analíticos não serem propriamente sugestivos de tal entidade nosológica. A ausência de alterações na eletroforese de proteínas plasmáticas, no doseamento de imunoglobulinas e na pesquisa de cadeias leves no soro, bem como a excelente resposta à terapêutica instituída com corticoterapia afastaram esse cenário. No caso descrito, a elevação da  $\beta 2$  microglobulina provavelmente esteve na dependência da doença renal crónica.

Independentemente da causa da eosinofilia, a lesão de órgão é o resultado direto da acumulação de eosinófilos nos tecidos com libertação local do conteúdo de grânulos tóxicos.<sup>5</sup>

Um ou mais órgãos podem ser afetados, sendo os dois principais órgãos/sistemas afetados o coração e a pele, além do sistema hematológico.<sup>8</sup>

No caso apresentado, a exclusão de atingimento cardíaco e pulmonar foi imprescindível, uma vez que a doente se apresentava com dispneia, edemas periféricos, elevação do peptídeo natriurético tipo B e ainda alterações na radiografia torácica.

A ausência de alterações no ecocardiograma e troponina I normal à admissão, bem como a inexistência de alterações na tomografia computadorizada pulmonar sugestivas de pneumonia eosinofílica crónica (nomeadamente opacidades alveolares periféricas de limites mal definidos e infiltrados migratórios), aliada à melhoria dos sintomas apresentados com a instituição de terapêutica diurética permitiram enquadrar tais achados na síndrome de insuficiência cardíaca em detrimento de atingimento cardíaco e/ou pulmonar pela síndrome hipereosinofílica. No caso do atingimento cardíaco, a ausência de alterações no ecocardiograma e a ausência de elevação da troponina I são suficientes para exclusão, devendo a biópsia endocárdica ser reservada apenas para casos de elevada suspeita clínica.

A hipereosinofilia tecidual é definida pelo aspirado de medula óssea com uma percentagem de eosinófilos que ultrapasse os 20% de todas as células nucleadas e/ou infiltração tecidual extensa na opinião do patologista e/ou deposição extracelular extensa de proteínas derivadas de eosinófilos no tecido, como demonstrado por imunocoloração.<sup>9</sup>

No caso descrito, perante a ausência de sintomatologia típica e de alterações analíticas sugestivas de malignidade, bem como a excelente resposta à terapêutica com corticoterapia não houve necessidade de realização de biópsia de medula óssea.

A SHE é clinicamente muito heterogênea e o prognóstico é incerto: pode variar entre uma doença assintomática com longa sobrevivência, até uma doença rapidamente fatal, principalmente devido a complicações cardíacas ou hematológicas.<sup>1</sup> O envolvimento da pele pode apresentar várias anormalidades cutâneas e ocorrer em mais de 50% dos pacientes com SHE.<sup>10</sup>

Os corticosteroides são a terapia de primeira linha na maioria dos casos, e o objetivo do tratamento é manter a contagem absoluta de eosinófilos abaixo de  $1,5 \times 10^9/L$ , reduzindo os sinais e sintomas relacionados à doença e prevenindo o desenvolvimento de lesão de órgão-alvo.<sup>11</sup>

O prognóstico da SHE melhorou significativamente de uma sobrevida estimada de 12% em três anos (sobrevida mediana de nove meses) na série inicial de Chusid de 1975 para uma sobrevida de 70% em 10 anos na série de Fauci de 1982.<sup>1,12,13</sup> A resposta inicial ao corticosteroide é fator de bom prognóstico.

## Conclusão

A SHE é um grupo de distúrbios definidos pela associação de eosinofilia no sangue periférico, lesão e/ou disfunção de órgãos mediada por eosinófilos, desde que outras causas potenciais tenham sido excluídas. Possui diferentes etiologias, manifestações clínicas e prognósticos. Independentemente da causa da eosinofilia, a lesão de órgão-alvo é o resultado direto da acumulação de eosinófilos nos tecidos, e o tratamento imediato deve ser iniciado.

No caso apresentado, após a exclusão de alergia medicamentosa, causas infecciosas, doenças reumatológicas e neoplásicas, a biópsia de pele revelou infiltração eosinofílica, sugestiva de SHE, tendo sido excluído atingimento de outro órgão alvo. Os corticosteroides continuam a ser a terapia de primeira linha na maioria dos casos, e os doentes com boa resposta ao tratamento apresentam bom prognóstico a longo prazo. ■

## Declaração de Contribuição

SS, FMD – Redação e revisão do artigo

LNF – Redação de discussão do artigo

SGF, SOF – Redação do artigo

JM – Revisão crítica e aprovação final do artigo

Todos os autores aprovaram a versão final a ser submetida.

## Contributorship Statement

SS, FMD – Drafting and revising the article

LNF – Drafting of article discussion

SGF, SOF – Drafting of the article

JM – Critical revision and final approval of the article

All authors approved the final draft

## Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e SPMI Case Reports 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Case Reports 2023. Re-use permitted under CC BY. No commercial re-use.

## Correspondence / Correspondência:

Sara S Santos - a.saramsantos@gmail.com

Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal

Rua Dr. Cândido Pinho 5, 4520-211 Santa Maria da Feira

Recebido / Received: 2022/09/26

Aceite / Accepted: 2023/02/27

Publicado online / Published online: 2023/11/29

## REFERÊNCIAS

- Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine*. 1975;54:1-27.
- Crane MM, Chang CM, Kobayashi MG, Weller PF. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:179-81. doi: 10.1016/j.jaci.2010.03.035.
- Dispenza MC, Bochner BS. Diagnosis and Novel Approaches to the Treatment of Hypereosinophilic Syndromes. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13:191-201. doi: 10.1007/s11899-018-0448-8
- Ackerman SJ, Bochner BS. Mechanisms of eosinophilia in the pathogenesis of hypereosinophilic disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007;27:357-75. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.004
- KM, Nutman TB, Pfab F, Ring J, Rothenberg ME, Roufosse F, Sajous MH, Sheikh J, Simon D, Simon HU, Stein ML, Wardlaw A, Weller PF, Klion AD. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1319-25.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.022.
- Vaklavas C, Tefferi A, Butterfield J, Ketterling R, Verstovsek S, Kantarjian H, et al. 'Idiopathic' eosinophilia with an Occult T-cell clone: prevalence and clinical course. *Leuk Res*. 2007;31:691-4. doi: 10.1016/j.leukres.2006.10.005.
- Bain BJ. Eosinophilia - idiopathic or not?. *N Engl J Med*. 1999;15:1141-3. doi: 10.1056/NEJM199910073411509
- Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:607-12.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.019.
- Weller PF, Buley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood*. 1994; 83:2759-79. doi: 10.1182/blood.V83.10.2759.2759
- Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, Hellmann A, Metzgeroth G, Leiferman KM, Arock M, Butterfield JH, Sperr WR, Sotlar K, Vandenberghe P, Haferlach T, Simon HU, Reiter A, Gleich GJ. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Sep;130(3):607-612.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.019.
- Leiferman KM, Gleich GJ, Peters MS. Dermatologic manifestations of the hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007;27:415-41. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.009
- Kuang FL, Klion AD. Biologic agents for the treatment of hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:1502-9. doi: 10.1016/j.jaip.2017.08.001.
- Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, Ferrans VJ, Gralnick HR, Bjornson BH. NIH conference. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med*. 1982;97:78-92. doi: 10.7326/0003-4819-97-1-78.