

GASTRITE EOSINOFÍLICA, UM ESPECTRO DA SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICA: RELATO DE CASO

EOSINOPHILIC GASTRITIS, A SPECTRUM OF HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME: CASE REPORT

GASTRITIS EOSINOFÍLICA, UN ESPECTRO DEL SÍNDROME HIPEROSINOFÍLICA: ESTUDIO DE CASO

Leandro de Moura Centurion*, Ana Luísa Romero Braga**, Matheus Nascimento dos Anjos**, Raul Cordeiro Pessanha***

Resumo

Introdução: A síndrome hipereosinofílica se caracteriza pela superprodução persistente de eosinófilos. Ela é classificada de acordo com variantes que podem desenvolver clínica variável. Seu tratamento é realizado à base de corticosteroides ou imatinib para a variante mieloproliferativa. Seu prognóstico depende das alterações citogenéticas ou clonais subjacentes. **Objetivos:** Verificar as características clínicas de um portador de gastrite hipereosinofílica (síndrome hipereosinofílica), bem como discutir acerca de diagnóstico, tratamento e prognóstico desta síndrome. **Método:** Relato de caso realizado através de revisão de prontuário de um paciente portador de gastrite hipereosinofílica. **Relato de caso:** Paciente de 24 anos, com quadro clínico compatível com síndrome dispéptica, cujos exames laboratoriais indicaram eosinofilia e infiltração eosinofílica na região gástrica. Foram excluídas causas secundárias de eosinofilia, possibilitando o diagnóstico de síndrome hipereosinofílica em associação a gastrite eosinofílica. **Conclusão:** O caso relatado e a bibliografia levantada trazem à luz a discussão sobre a importância do diagnóstico correto de síndrome hipereosinofílica, para que ocorra tratamento precoce que melhore a sobrevida, a qualidade de vida e até mesmo promova a remissão dessa síndrome. O prognóstico desta síndrome depende das alterações citogenéticas ou clonais subjacentes, sendo, portanto, importante a identificação da variante em causa e do dano tissular, especificamente cardíaca e neurológica que se associam a pior prognóstico.

Palavras-chave: Gastrite. Síndrome hipereosinofílica. Eosinófilos.

Abstract

Introduction: Hypereosinophilic syndrome is characterized by persistent overproduction of eosinophils. It is classified according to variants that can develop variable clinical. Its treatment is based on corticosteroids or imatinib for the myeloproliferative variant. Its prognosis depends on the underlying cytogenetic or clonal changes. **Objectives:** To verify the clinical characteristics of a patient with hypereosinophilic gastritis (hypereosinophilic syndrome), as well as discuss the diagnosis, treatment and prognosis of this syndrome. **Method:** Case report performed by reviewing the medical record of a patient with hypereosinophilic gastritis. **Case report:** A 24-year-old patient with a clinical picture compatible with dyspeptic syndrome, whose laboratory tests indicated eosinophilia and eosinophilic infiltration in the gastric region. Secondary causes of eosinophilia were excluded, making it possible to diagnose hypereosinophilic syndrome in association with eosinophilic gastritis. **Conclusion:** The reported case and the bibliography raised bring to light the discussion about the importance of the correct diagnosis of hypereosinophilic syndrome, so that early treatment occurs that improves survival, quality of life and even promotes remission of this syndrome. The prognosis of this syndrome depends on the underlying cytogenetic or clonal changes, therefore it is important to identify the variant in question and tissue damage, specifically cardiac and neurological, which are associated with a worse prognosis.

Keywords: Gastritis. Hypereosinophilic syndrome. Eosinophil.

Resumen

Introducción: El síndrome hipereosinofílica se caracteriza por la superproducción persistente de eosinófilos. Se clasifica según las variantes, que pueden desarrollar variables clínicas. Su tratamiento se basa em corticosteroides o imatinib para la variante mieloproliferativa. Su prognóstico depende de los cambios citogenéticos o clonales subyacentes. **Objetivo:** Verificar las características clínicas de un paciente con gastritis hipereosinofílica (síndrome hipereosinofílica), así como analizar el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de esta síndrome. **Metodología:** Estudio de tipo de informe de caso (descriptivo) realizado mediante la revisión de la historia clínica de un paciente con gastritis hipereosinofílica. **Caso clínico:** Paciente de 24 años con cuadro clínico compatible con síndrome dispéptico, cuyas pruebas de laboratorio indicaron eosinofilia e infiltración eosinofílica en la región gástrica. Se excluyeron las causas secundarias de eosinofilia, lo que permitió diagnosticar el síndrome hipereosinofílico en asociación con gastritis eosinofílica. **Conclusión:** El caso informado y la bibliografía planteada ponen de manifiesto la discusión sobre la importancia del diagnóstico correcto del síndrome hipereosinofílico, de modo que se produzca un tratamiento temprano que mejore la supervivencia, la calidad de vida e incluso pueda promover la remisión de este síndrome. El pronóstico de este síndrome depende de los cambios citogenéticos o clonales subyacentes, por lo tanto, es extremadamente importante identificar la variante en cuestión y el daño tisular, específicamente cardíaco y neurológico, que están asociados con un peor pronóstico.

Palabras clave: Gastritis. Síndrome hipereosinofílico. Eosinófilos.

*Médico especialista em Cirurgia Digestiva. Docente responsável pela Liga de Cirurgia Geral e pela Liga de Cirurgia de Urgência e Trauma do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP, Brasil.

**Acadêmicos do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP, Brasil. Contato: analuromerob@gmail.com

*** Médico residente do serviço de Clínica Médica do Hospital Padre Albino (HPA), Catanduva-SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A síndrome hipereosinofílica (HES) faz parte de um grupo heterogêneo de distúrbios caracterizados por superprodução persistente de eosinófilos¹. Foi descrita inicialmente em 1968 por Hardy e Anderson. Chusid, em 1975, continuou os estudos de forma a definir os critérios diagnósticos para HES, que incluem: (1) contagem absoluta de eosinófilos > 1500 células/ μ L persistindo por mais de 6 meses, ou em pelo menos duas contagens; (2) ausência de outro diagnóstico que explique a eosinofilia; e (3) sinais e sintomas de envolvimento sistêmico¹⁻⁵. Em 2011, uma nova classificação considerou somente quatro variantes: HES hereditária, HES primária (clonal ou neoplásica), HES secundária (reativa) e HES idiopática⁴.

A variante mieloproliferativa pode ser definida não só a nível citogenético, como também a nível clínico pela presença de eosinófilos clonais ou pelo menos quatro das seguintes características: displasia de eosinófilos, vitamina B12 sérica elevada, triptase sérica elevada, anemia, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, hiperplasticidade medular, mastócitos fusiformes e/ou mielofibrose².

A forma clínica apresenta-se de maneira variável, conforme a gravidade do acometimento dos sistemas gastrointestinal, cutâneo, cardíaco, pulmonar e/ou neurológico^{1,4}. Gleich e Leiferman² destacam que algumas apresentações são mais comuns e tendem a se manifestar mais precocemente, exemplificando que "mais de 50% dos pacientes com HES têm lesão da pele do tronco e/ou extremidades como a primeira manifestação de HES, incluindo máculas eritematosas pruríticas, pápulas, placas, babas e nódulos". Essa apresentação clínica variável de eosinofilia primária/HES reflete sua patofisiologia heterogênea⁵.

O tratamento padrão ouro na HES é a corticoterapia com exceção da variante mieloproliferativa, em que se opta pelo uso de imatinib^{2,5-7}.

O prognóstico depende das alterações citogenéticas ou clonais subjacentes, sendo, portanto, importante a identificação da variante em causa e do dano tissular, especificamente cardíaca e neurológica que se associam a pior prognóstico⁵. Para este fim, alguns marcadores são essenciais, tal como ressaltado que "a identificação de biomarcadores que se correlacionam com a etiologia da doença, ativação de eosinófilos, manifestações clínicas e/ou atividade da doença, e resposta à terapia é claramente uma prioridade"³.

OBJETIVOS

Verificar as características clínicas de um portador de gastrite hipereosinofílica (síndrome hipereosinofílica), bem como discutir acerca de diagnóstico, tratamento e prognóstico desta síndrome.

MATERIAL E MÉTODO

Relato de caso realizado através de revisão de prontuário de um paciente portador de gastrite hipereosinofílica (síndrome hipereosinofílica). O acompanhamento do caso foi iniciado em fevereiro de 2018 e terminou em abril de 2019.

Os dados foram coletados no hospital-escola Emílio Carlos e o projeto previamente avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Padre Albino, de Catanduva-SP, sob o CAAE nº 09442319.7.0000.5430.

APRESENTAÇÃO

Paciente R.A.S., sexo feminino, 24 anos, deu entrada na unidade hospitalar pela Clínica Cirúrgica com queixa de dor epigástrica em faixa recorrente há dezessete dias, associada a êmese. Estava em uso de analgésicos e omeprazol há quinze dias, sem melhora do quadro. Referia, ainda, parto cesárea há dois meses e vinte e quatro dias e, no período puerperal, permaneceu hipertensa por sete dias, além de ter apresentado depressão pós-parto. Negou qualquer história de uso de álcool, drogas, tabagismo, anti-inflamatórios não esteroidais, asma ou alergias prévias.

Ao exame físico, estado geral regular, com IMC: 24kg/m², corada e hidratada. Aparelho respiratório sem alterações. Abdome evidenciou-se doloroso difusamente à palpação superficial e profunda. Pressão arterial 100x60 mmHg, pulso 80 bpm, respiração 16 irpm e temperatura axilar 36,4°C.

O exame laboratorial inicial revelou hemoglobina de 12.7 g/dl; leucócitos 22.600 /mm³ com diferencial normal; plaquetas de 400.000/mm³; eosinófilos 42% com valor absoluto de 9492 (referência: 1-4% e 50-400, respectivamente); urina 1, ureia, creatinina, eletrólitos, reticulócitos, TGO e TGP dentro dos parâmetros normais; parasitológico de fezes em três amostras negativas; endoscopia digestiva alta sugerindo gastrite enantematosa em antro e presença de micropólipos em bulbo duodenal, com pesquisa de *Helicobacter pylori* negativa, sendo, então,

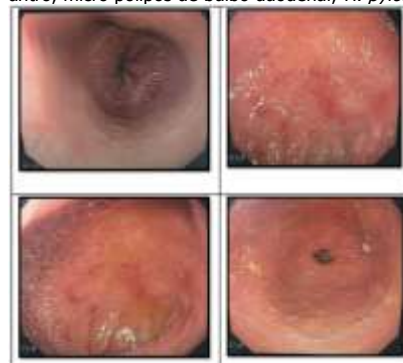
biopsiada a lesão e encaminhada ao histopatológico. Os resultados de exames laboratoriais completos e por internação são apresentados na Tabela 1.

Após serem excluídas todas as etiologias cirúrgicas do quadro álgico abdominal, durante a internação, foi solicitada avaliação da hematologia, que sugeriu novos exames laboratoriais (biópsia da medula óssea). Já na enfermaria de hematologia, foram observadas lesões planas acastanhadas em tórax, abdome e dorso que, submetidas a biópsia de pele, apontaram para dermatite perivascular superficial leve e inespecífica com infiltrado inflamatório linfocítico discreto perivascular em vasos ectásicos, além de foliculite crônica inespecífica com leve fibrose perianexial, discreto inflamatório mononuclear e foco de reação gigantocelular tipo corpo estranho, sendo negativa a pesquisa de fungos. Paciente persistiu com epigastralgia pós-prandial no período noturno, sendo prescrito morfina EV quando dor muito intensa, para alívio dos sintomas, e empiricamente albendazol por cinco dias.

Foi encaminhada e submetida a biópsia de medula óssea que evidenciou leve hiperplasticidade as custas da série granulocítica, eosinofilia acentuada com presença de algumas formas jovens, hipocelularidade eritroblástica relativa e alterações frequentes em série megacariocítica. O mielograma revelou ainda: série eritrocítica normocelular para idade com maturação preservada; série mieloide hiperplástica a custa de eosinófilo 25%, com maturação preservada; série linfoplasmocítica com 10% linfócitos e 4% plasmócito; e série megacariocítica normal para idade. A citogenética evidenciou cariótipo normal.

Já o exame histopatológico gástrico evidenciou gastrite crônica com moderada atividade neutrofílica em mucosa antral e na avaliação do bulbo duodenal, duodenite crônica moderada com arquitetura da mucosa preservada e leve infiltrado eosinofílico em lâmina própria da mucosa e pesquisa de *H. pylori* negativa (Figura 1). Assim, confirmou-se o diagnóstico de HES¹⁻³, sendo realizado tratamento com prednisona 40 mg/dia, apresentando resposta terapêutica satisfatória após trinta dias, normalização do quadro clínico e regressão progressiva da eosinofilia.

Figura 1 - Endoscopia digestiva alta evidenciando gastrite enantematosa em antro, micro pólipos de bulbo duodenal; *H. pylori* negativo



Fonte: autores (2019).

Tabela 1 – Exames laboratoriais iniciais e até a alta hospitalar

Exames laboratoriais	Valor de referência	1ª internação hospitalar (25/04/11)	28/04/11	2ª internação hospitalar (19/08/13)	Alta hospitalar (26/08/13)	16/01/18
Hemácias	4,2 – 5,4 milhões	4,32	4,33	4,41	4,54	4,36
Hemoglobina	12 – 16	12,7	12,5	12,3	12,6	13,1
Hematócrito	35 – 45%	39,8	38	39,2	41	39,4
VCM	80 – 96%	92,13	87,76	88,89	90,31	90
HCM	27 – 33%	29,40	28,87	27,89	27,75	30
RDW	11 – 14,5%	-----	-----	13,8	13,8	13,2
Leucócitos	5 – 10 mil	22.600	21.000	25.800	15.400	11.200
Neutrófilos	58 – 72%	39	39	50	62	49
Eosinófilos	1 – 4% (50 – 400)	42% (9492)	44% (9240)	32% (8256)	6%	2%
Linfócitos	20 – 32%	15	13	16	30	41
Plaquetas	150 – 450 mil	401 mil	319 mil	450 mil	418 mil	410 mil
TGO	10 – 37 U/L		16			11
TGP	10 – 37 U/L		15			12
Ureia	15 – 40		15			
Creatinina	0,4 – 1,3		0,7			0,7
Amilase		51				
LDH	200 – 400 U/L		441			
Reticulócitos	0,5 – 1,5%		1,5%			
Fosfatase alcalina	27 – 100 U/I		88			
Gama GT	5 – 39 U/L		57			
BETA HCG				NEGATIVO		
Fator reumatoide	Até 8 UI/ml					9
Urocultura				S/ ALT		
Urina 1		S/ ALT		S/ ALT		
EPF 3 amostras				S/ ALT		

Fonte: autores (2019).

RESULTADOS

A eosinofilia pode ser classificada em leve (500-1500/ μL), moderada (1500-5000/ μL) e grave ($> 5000/\mu\text{L}$). Pardanani et al.⁸, em sua classificação, vão mais além e explicitam que a eosinofilia também pode ser categorizada como primária, secundária e idiopática. A eosinofilia primária está relacionada a anormalidades clonais ou neoplásicas da medula óssea (mieloproliferativa/linfocítica); a eosinofilia secundária é causada por infecções (parasitas/fúngicas), distúrbios alérgicos, distúrbios imunológicos ou induzida por medicação; a idiopática é um diagnóstico de exclusão. Ainda segundo os autores, "a Síndrome Hipereosinofílica (HES) é um subconjunto de eosinofilia idiopática que preenche os critérios tradicionais de aumento persistente (maior que 6 meses) na contagem absoluta de eosinófilos (maior que $1,5 \times 10^9/\text{L}$) associada a uma lesão em órgão alvo".

No caso clínico descrito, foi inicialmente levantada a hipótese de gastrite eosinofílica pelo achado descrito na gastroduodenoscopia com biópsia⁹⁻¹¹. No entanto, posteriormente, após uma investigação minuciosa, exclusão de causas neoplásicas ou reacionais e confirmação de lesão em órgãos-alvo, a hipótese de síndrome hipereosinofílica idiopática grave ganhou evidência pela contagem total de eosinófilos (9492), passando então a gastrite eosinofílica a ser apenas um espectro da HES¹⁻³.

O mecanismo patogênico da HES é obscuro. No entanto, é descrito que na forma mieloproliferativa o aumento da produção de eosinófilos é resultante da mutação em células precursoras multipotentes hematopoiéticas, e na forma linfocítica, é devido ao aumento da produção de interleucinas hematopoiéticas de eosinófilos (IL-3 e / ou IL-5). Não importa qual seja a causa da eosinofilia periférica, a infiltração de tecidos com eosinófilos é o próximo passo no processo da doença e é responsável por clínicas².

A infiltração eosinofílica no trato gastrointestinal com envolvimento da camada mucosa pode causar náuseas, vômitos, diarreia e má absorção; já na camada muscular, pode causar obstrução intestinal (especialmente do piloro); na camada serosa, ascite e distensão abdominal¹²⁻¹³.

O principal objetivo do tratamento é a redução na quantidade sérica absoluta de eosinófilos, o qual atualmente é direcionado de acordo com a variante e a gravidade da patologia². Para pacientes com eosinofilia secundária, o tratamento é voltado para a etiologia de base. Já para os pacientes com HES idiopática que são assintomáticos ou não apresentam repercussão sistêmica, apesar da elevada eosinofilia, opta-se pelo tratamento conservador. Contudo, estes devem ter seguimento por até seis meses. Em pacientes com envolvimento de órgãos, a terapia inicial é com prednisona (1-2 mg/kg/dia). Se o paciente não responder, outros agentes imunomoduladores podem ser testados, o que inclui hidroxiureia, interferon alfa e imatinib^{2,5}.

Na variante mieloproliferativa de HES, o mesilato de imatinib é o tratamento recomendado^{6,7}. Para a variante linfocítica de HES, os corticosteroides são terapia de primeira linha. Já aos pacientes que não respondem a corticosteroides, recomenda-se a utilização de drogas de segunda linha, como interferon alfa, hidroxiureia e imatinib^{2,5}.

A paciente foi tratada e respondeu bem com prednisona. Ela foi acompanhada com contagem mensal de sangue total. As suas contagens de eosinófilos gradualmente diminuíram e voltaram ao normal em quatro meses.

Atualmente, a paciente não faz uso de qualquer medicação, porém faz seguimento anual com endoscopia e hemograma e as contagens de eosinófilos estão dentro dos limites normais.

Deve-se ainda ressaltar a importância da terapêutica dietética nos pacientes portadores desta síndrome, principalmente no tratamento a longo prazo. Além disso, o anticorpo monoclonal IL-5 (reslizumab), utilizado em ensaio clínico, mostrou-se eficaz para redução da eosinofilia gástrica e periférica.

CONCLUSÃO

A gastrite eosinofílica é uma doença crônica rara que apresenta uma diversidade de manifestações clínicas. É uma patologia com diagnóstico de exclusão e com tratamento baseado fundamentalmente na corticoterapia, visando a diminuição dos sintomas.

Diante do exposto, ressalta-se a importância de haver um alerta aos médicos sobre a correta identificação de eosinofilias persistentes. Faz-se necessário a criação de uma

sistematização no atendimento desses pacientes com o objetivo de estabelecer critérios diagnósticos que permitam um diagnóstico adequado e uma intervenção precoce. Tratando-se de HES, o diagnóstico e tratamento precoce melhoram a sobrevida, a qualidade de vida e até mesmo podem promover a remissão da síndrome.

Na suspeita de síndrome hipereosinofílica, é importante realizar extensa investigação dos pacientes suspeitos e iniciar precocemente a terapia. Em seguida, um

adequado *follow-up* destes doentes é imprescindível para avaliar a eficácia das medidas tomadas, bem como prevenir complicações possíveis a longo prazo.

Ademais, mais estudos são necessários para melhor avaliação da história natural e melhor manejo da doença, de modo que estimulem a execução de testes de novos fármacos. Assim, poderá haver uma melhora nas possibilidades terapêuticas, no prognóstico do paciente e uma otimização do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Kahn JE, Blétry O, Guillemin L. Hypereosinophilic syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008; 22(5):863-82.
2. Gleich GJ, Leiferman KM. The hypereosinophilic syndromes: current concepts and treatments. *Br J Haematol.* 2009; 145(3):271-85.
3. Simon HU, Rothenberg ME, Bochner BS, Weller PF, Wardlaw AJ, Wechsler ME, et al. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126(1):45-9.
4. 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(3):607-12.
5. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2014 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2014 Mar; 89(3):325-37.
6. David M, Cross NC, Burgstaller S, Chase A, Curtis C, Dang R, et al. Durable responses to imatinib in patients with PDGFRB fusion-gene positive and BCRABL: negative chronic myeloproliferative disorders. *Blood.* 2007; 109(1):61-4.
7. Muller AM, Martens UM, Hofmann SC, Bruckner-Tuderman L, Mertelsmann R, Lubbert M. Imatinib mesylate as a novel treatment option for hypereosinophilic syndrome: two case reports and a comprehensive review of the literature. *Ann Hematol.* 2006; 85(1):1-16.
8. Pardanani A, Patnaik MM, Tefferi A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. *Br J Haematol.* 2006; 133(5):468-92.
9. Rothenberg ME, Haberman Y. Eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease E-Book.* 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016. p. 454.
10. Cabrera H, Trindade e Silva LP. Eosinophilic gastroenteritis: a rare case of dyspepsia. *Acta Médica Portuguesa.* 2008 Oct; 21(5):511-4.
11. Cianferoni A, Spergel JM. Eosinophilic esophagitis and gastroenteritis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015 Sep; 15(9):558.
12. Santos IB. Contagem de eosinófilos na segunda porção duodenal em pacientes com dispepsia funcional. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.
13. Ferreira CT, Vieira MC, Furuta GT, Barros FCLF, Chegade M. Esofagite eosinofílica: qual é a nossa posição atual? *J Pediatr.* 2019; 95(3):275-81.

Envio: 12/12/2019
Aceite: 24/03/2020