

Hipereosinofilia Iatrogénica A Propósito de Um Caso Clínico

ABRAÃO ESAGUY, PAULO OOM DE SOUSA, ARMANDO FERNANDES

Unidade de Hematologia – Serviço de Pediatria
Hospital de Santa Maria

Resumo

É apresentado o caso clínico de uma criança com hipereosinofilia cuja história clínica, observação e exames complementares de diagnóstico revelaram uma forte relação causa-efeito com a administração de cefalosporinas.

Palavras-chave: Hipereosinofilia, cefalosporinas, iatrogenia.

Summary

The authors present a case of hypereosinophilia where the clinical, physical and laboratory findings suggest a strong correlation with the administration of cephalosporins.

Key-words: Hypereosinophilia, cephalosporins, iatrogenic.

Introdução

A hipereosinofilia é definida pela presença no sangue periférico de mais de 10.000 eosinófilos por mm^3 (2). As suas causas são escassas e incluem principalmente parasitoses (2-4) (com especial relevo para as provocadas por *Toxocara*, *Schistosoma*, *Fasciola* ou *Strongyloides*), neoplasias (de que é paradigma a leucemia e eosinófilos) e as situações de hipereosinofilia idiopática (1, 5, 6). No entanto, situações que se acompanham de eosinofilia ligeira ou moderada (eosinófilos superiores a 500 por mm^3) podem ocasionalmente manifestar-se por hipereosinofilia (5, 7).

Nas crianças deve insistir-se, pela sua frequência, nas causas parasitárias e reacções leucemoides (1, 5, 7) valorizando o interrogatório e a observação clínica no sentido de orientar para a execução dos exames complementares que oferecem uma maior probabilidade de diagnóstico.

Apresentamos o caso clínico de uma criança com uma hipereosinofilia marcada em que os dados da história clínica e da observação permitiram estabelecer uma relação causa-efeito evidente com a administração de cefalosporinas.

Caso clínico

Jessica, criança de raça negra, com 19 meses de idade (DN = 31-01-94), natural e residente em Lisboa, seguida na Unidade de Hematologia Pediátrica do Hospital de Santa Maria (HSM) por Drepanocitose (SS), diagnosticada no período neonatal. Filha

única de pais jovens, ambos com heterozigotia (AS), não consanguíneos e naturais da República da Guiné-Bissau. Avó materna com antecedentes de múltiplas transfusões de sangue (Drepanocitose?). Gestação vigiada na Consulta de Medicina Materno Infantil do HSM por anemia (Hb = 7,5 mg/dl) e hidrâmnios materno; parto eutócico, no HSM, às 39 semanas; pesava 2230 g ($p < 5$, leve para a idade gestacional), media 44 cm ($P < 5$) de comprimento e 31 cm ($P < 5$) de perímetro cefálico ao nascimento e o índice de Apgar era de 7 ao 1.º minuto e 9 ao 5.º minuto. No período neonatal, na sequência de investigação por anemia hemolítica (que necessitou, ao segundo dia de vida, de transfusão de concentrado de eritrócitos) foi-lhe diagnosticada Drepanocitose (SS). Desde os 2 meses de idade é seguida na nossa consulta, fazendo suplementação de ácido fólico e profilaxia mensal com penicilina. Toma, ainda, diariamente fluor. A evolução estatura-ponderal e do perímetro cefálico tem-se mantido abaixo do percentil 5, encontrando-se em investigação na Consulta de Pediatria Geral do nosso serviço. O desenvolvimento psicomotor é adequado à idade. As imunizações estão de acordo com o Programa Nacional de Vacinação. Fez, ainda, vacinação contra o *Haemophilus influenzae*. Fez fórmula adaptada até aos 4 meses, altura em que iniciou diversificação alimentar, aparentemente sem problemas. A família da Jessica pertence à classe IV da Classificação Social de Graffard.

Teve múltiplos internamentos na nossa unidade motivados por descompensações e/ou complicações da doença subjacente, salientando-se os seguintes:

– De 6 a 13-09-94 (7 meses) por síndrome febril, sem evidência de localização. Os exames complementares revela-

vam: Hb = 9,2 g/dl, leucócitos = 9.800/mm³, eosinófilos = 3,3% (324/mm³), PCR positiva e hemoculturas negativas. Fez hiperhidratação e terapêutica com cefuroxime (6 dias) e cefaclor (5 dias);

– De 8 a 12-10-94 (8 meses) por gastroenterite aguda com desidratação. Os exames complementares revelavam: Hb = 10,6 g/dl, leucócitos = 15 400/mm³, eosinófilos = 3,2% (498/mm³), PCR positiva e hemoculturas e coproculturas negativas; Fez hiperhidratação e terapêutica com cefuroxime (4 dias) e cefradina (6 dias);

– De 27-01-95 a 03-03-95 (12 meses) por dactilite, sepsis e osteomielite do peróneo direito e abscesso das partes moles. Os exames complementares revelavam: Hb = 4,3 g/dl, leucócitos = 17 760/mm³, eosinófilos = 0,2% (35/mm³), PCR positiva e hemoculturas (*Escherichia coli*, *Klebsiella* e *Bacteroides urealyticus*). Foi submetida a drenagem cirúrgica e imobilização gessada do membro inferior direito e a antibioticoterapia [cefuroxime de 27-01 a 02-02 (4 dias), ceftriaxone de 02-02 a 01-03 (27 dias), teicoplanina de 03-02 a 17-02 (14 dias), metronidazol de 21-02 a 03-03 (10 dias) e cefradina de 01-03 a 14-03 (13 dias)]. A 15-02 apresentava eosinofilia (5% de eosinófilos correspondendo a 592/mm³) que aumentou paulatinamente até 08-05, quando atingiu o seu máximo (43% de eosinófilos correspondendo a 18.790/mm³). Necessitou de suporte transfusional. Foi referenciada à Consulta de Ortopedia Infantil do nosso serviço.

Para o esclarecimento etiológico da eosinofilia foram pedidos os seguintes exames complementares de diagnóstico:

- 1 – Exame parasitológico das fezes (3 amostras): negativas
 - 2 – Pesquisa de sangue oculto nas fezes (3 amostras): positivas; posteriormente negativas
 - 3 – Serologias para toxocaríase, schistosomíase e fasciolíase: negativas
 - 4 – Serologia para estrogiloidíase: pedida
 - 5 – IgE total: normal
 - 6 – Rast para leite de vaca, ácaros e «radicais lentos da penicilina»: normais
 - 7 – IgG e subclasses: normais
 - IgA: normal
 - IgM: normal
 - 8 – C₃, C₄ e CH₅₀: normais
 - 9 – Mielograma: sem alterações significativas
 - 10 – Endoscopia digestiva (alta e baixa) com biopsias: «infiltrado inflamatório com número significativo de eosinófilos no estômago, duodeno e cólon... Não se identificam parasitas... Sem outras alterações significativas».
 - 11 – Teste de transformação blástica: pedido
- Outros exames complementares realizados revelaram:
- 1 – Electroforese das proteínas: normal
 - 2 – Função hepática: normal
 - 3 – Função renal: normal
 - 4 – Serologias para VHB e HIV 1 e HIV 2: negativas
 - 5 – D-xilosemia: normal
 - 6 – Telerradiografia do tórax: normal
 - 7 – Ecocardiograma: normal
 - 8 – Fundoscopia: normal

Manteve profilaxia mensal com penicilina, tendo o número dos eosinófilos começado a diminuir até 18-06 (eosinófilos

= 14% correspondendo a 4.284/mm³), quando por síndrome febril, sem sinais de localização, mas com PCR positiva, foi reinternada e medicada com ceftriaxone (que fez durante 10 dias), verificando-se a 20-06 aumento do número de eosinófilos, atingindo 47% (17.507/mm³) a 28-06 (10.º dia de ceftriaxone). Com a suspensão do ceftriaxone, houve redução do número de eosinófilos, atingindo valores praticamente normais a 11-08 (eosinófilos = 7% correspondendo a 610/mm³). A 23-08, novo episódio febril, igualmente sem sinais de localização e com PCR positiva, levou ao seu reinternamento e à readministração de ceftriaxone. Dois dias depois, o número de eosinófilos começou a aumentar, o que aconteceu até 28-08 (eosinófilos = 19% correspondendo a 4.617/mm³) pelo que suspendemos a administração do ceftriaxone. O último hemograma, de 25-09-95, revelava: eosinófilos = 1,3% (286/mm³) (Figura 1). Nunca houve referência a prurido cutâneo ou anal, dermatite atópica, diarreia ou manifestações respiratórias associadas.

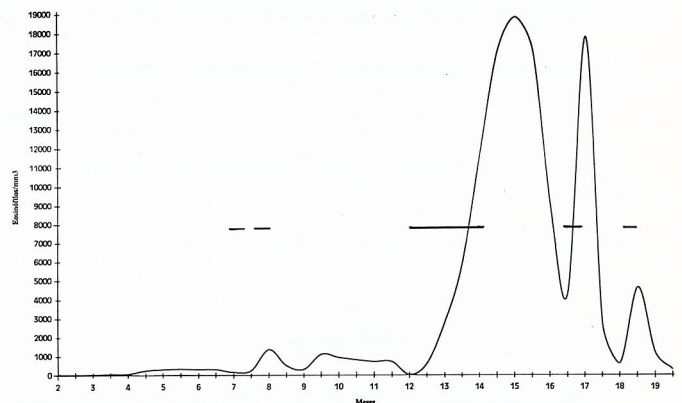


FIG. 1 – Evolução do número de eosinófilos/mm³ com a idade. As faixas horizontais representam a administração de cefalosporinas.

Discussão

Os eosinófilos são produzidos na medula óssea a partir de células mieloides pluripotenciais e libertados para o sangue periférico onde constituem em condições normais menos de 5% do total de leucócitos circulantes. Apresentam muitas semelhanças com os neutrófilos no que respeita a morfologia, respostas quimiotáticas, constituintes lisosomais, capacidade fagocitária e metabolismo oxidativo^(5, 7). No entanto, existem diferenças significativas entre os dois tipos celulares e pouco é conhecido sobre a função dos eosinófilos. Têm uma vida média maior que os neutrófilos e, ao contrário destes, podem recircular. Não parecem ter um papel preponderante na maioria das infecções. No entanto, durante infecções parasitárias invasivas desempenham um papel preponderante na defesa do hospedeiro. Estão também frequentemente associados a situações de hiperreatividade como asma brônquica e reações alérgicas cutâneas. O seu constituinte mais característico são, os grânulos eosinófilos que contêm no seu interior uma proteína rica em arginina com actividade histaminase e que é provavelmente importante na defesa contra parasitas. Estes grânulos contêm também uma peroxidase específica que catalisa a oxidação de numerosas substâncias pelo peróxido de hidrogénio e que pode facilitar a morte de microorganismos. O seu citoplasma contém uma proteína específica (proteína de Charcot-Leyden)

com actividade de lisofosfolipase e cujo acção parece ser a supressão da toxicidade de certos lisofosfolípidos.

Alguns factores estimulam a produção e/ou actividade dos eosinófilos como é o caso de substâncias produzidas por células T que aumentam a capacidade dos eosinófilos para matar parasitas. Também o factor de estimulação de colónias de eosinófilos, produzido por macrófagos, aumenta a produção de eosinófilos na medula óssea e a sua capacidade antiparasitária. O factor quimiotáctico dos eosinófilos, produzido por mastócitos, aumenta o número de receptores de superfície para factores do complemento e, igualmente a sua capacidade antiparasitária⁽⁵⁾.

As principais causas de eosinofilia (eosinófilos superiores a 500 por mm³) são provavelmente as reacções alérgicas a drogas (aspirina, sulfonamidas). Outras situações de hipersensibilidade (como asma ou eczema) encontram-se frequentemente associadas a eosinofilia a qual pode ser encontrada também em doenças do colagénio (artrite reumatóide, fascíte alérgica), neoplasias (doença de Hodgkin) bem como no síndrome de Job ou doença granulomatosa crónica^(1-5, 7).

As causas de hipereosinofilia (eosinófilos superiores a 10.000 por mm³) são bastante mais limitadas e incluem as parasitoses (nomeadamente o síndrome da larva visceral migrans²), certas neoplasias (como a leucemia a eosinófilos) e o síndrome hipereosinofílico idiopático^(1, 8). Este último representa um conjunto de situações que se manifestam por eosinofilia marcada (acima de 1.500/mm³) e prolongada (mais de 6 meses) e envolvimento multissistémico com um quadro clínico evidente de que faz parte a hepatoesplenomegalia e sintomatologia cardíaca (sopro sistólico, insuficiência cardíaca congestiva) e/ou neurológica (neuropatia periférica, lesões do sistema nervoso central)^(3, 6, 9). Os eosinófilos são encontrados nos tecidos envolvidos e parecem causar lesão tecidual pela deposição local de proteínas tóxicas como a proteína catiónica do eosinófilo e a proteína básica major do eosinófilo. Os eosinófilos possuem também no seu citoplasma uma potente neurotoxina que parece ter um papel importante na génese da doença do sistema nervoso central em doentes com hipereosinofilia⁽⁵⁾.

No caso clínico que descrevemos a exclusão de parasitoses foi possível pela inexistência de sintomatologia (que é geralmente rica e muito característica) e negatividade dos exames laboratoriais de tecnologia recente executados. Também a presença de uma neoplasia ou o síndrome de hipereosinofilia idiopático foram excluídos pela ausência de sintomatologia durante todo o tempo de evolução da doença e pelo mielograma. Pelo contrário, no caso descrito o simples interrogatório e observação clínica iniciais levantaram a suspeita da associação de uma hipereosinofilia marcada com a terapêutica prolongada com cefalosporinas. Durante a evolução da doença a utilização de ceftriaxone foi repetida por diversas vezes o que permitiu identificar uma relação causa-efeito entre a sua administração e a elevação marcada do número de eosinófilos bem como entre a sua suspensão e o retorno ao normal daqueles valores. Apesar da eosinofilia ser uma das possíveis alterações hematológicas observadas após a administração de cefalosporinas a sua ocorrência é rara (cerca de 6%) e ligeira. A utilização de uma penicilina lenta oral como profilaxia das infecções pneumocócias, frequentes nos doentes com drepanocitose, não

impediu o retorno ao normal do valor dos eosinófilos o que sustenta a convicção de se tratar de uma reacção leucemoide a um componente particular do grupo das cefalosporinas, em particular do ceftriaxone⁽¹⁰⁻¹²⁾.

No estado actual do conhecimento justificaram-se as tentativas de confirmação laboratorial por vários motivos: confirmar uma situação ainda não descrita na literatura, a utilização frequente e crescente de cefalosporinas nomeadamente nos serviços de urgência e o desconhecimento das consequências a médio ou longo prazo de uma hipereosinofilia marcada.

No Hospital de Santa Maria tem vindo a ser utilizado o teste de transformação blástica (TTB) no diagnóstico de hepatopatias medicamentosas⁽¹³⁾. Neste teste, linfócitos previamente sensibilizados a um determinado fármaco proliferam em cultura quando expostos de novo a esse fármaco. O grau de proliferação pode ser avaliado pela medição da incorporação de um isótopo radioactivo no núcleo dos linfócitos. A fraca sensibilidade do teste e a possibilidade de a sensibilização não ser directamente provocada pelo fármaco mas por algum dos seus metabolitos permite a ocorrência de resultados negativos em casos de clínica altamente sugestiva⁽¹³⁾.

No caso descrito o diagnóstico foi essencialmente clínico confirmado pela exclusão clínica e laboratorial das causas mais prováveis. O TTB poderá sempre confirmar, mas não negar, a existência de uma relação causa-efeito entre a administração de cefalosporinas e hipereosinofilia.

BIBLIOGRAFIA

1. Lukens, JN. Eosinophilia in children. *Ped Clin North Am*, 1972; 19 (4): 969-73.
2. Feldman GJ, Parker HW. Visceral Larva Migrans Associated with hypereosinophilic syndrome and the onset of severe asthma. *Ann Int Med* 1992; 116: 838-40.
3. Hoffbrand AV. Granulocytes and their benign disorders. In: Hoffbrand AV ed. *Postgraduate Haematology*. London: Heinmann Medical Books, 1989: 315-6.
4. Red Book – Report of the Committee on Infectious Diseases. 23.^a ed. Elk. Grove Village: American Academy of Pediatrics, 1994.
5. Gallin JI. Disorders of phagocytic cells. In: Wilson JD et al eds. *Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill, Inc., 1991: 460-4.
6. Weller PF, Bubley GJ. The hypereosinophilic syndrome. *Blood*, 1994; 83 (10) 2759-79.
7. Gonçalves E, Costa JT, Delgado L, Tavares M, Cardoso ML, Castel-Branco MG. Diagnóstico diferencial das eosinofilias – apresentação de seis casos clínicos. *Rev Port Imunoalerg*, 1994; 2(3): 177-86.
8. Reilly A, Becker J, Meyer J, Rackoff W. Hypereosinophilia. *Medical Pediatric Oncology*, 1992; 20: 232-9.
9. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolf SM. The hypereosinophilic syndrome, analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine*, 1975; 54: 1-27.
10. Lopes I, Falcão H, Vaz M. Alergia à Penicilina. *Rev Port Imunoalerg*, 1993; 1 (4): 167-70.
11. Cuesta EA, Beristian A. Alergia à Penicilina. *Rev Port Imunoalerg*, 1994; 2 (2): 89-92.
12. Girard JP, Kunz ML, Kobayashi S, Rose NR, Arbesman E. Penicilin hypersensitivity with eosinophilia. A case report with immunologic studies. *Am J Med*, 1967; 42: 441-8.
13. Maria VAJ, Victorino RMM. Hepatites medicamentosas por hipersensibilidade. *Rev Port Imunoalerg*, 1994; 2(3): 151-60.

Correspondência: Prof. Doutor Abraão Esaguy
Unidade de Hematologia Pediátrica
Serviço de Pediatria
Hospital de Santa Maria
Av. Prof. Egas Moniz
1600 Lisboa