



Endomiocardite de Loeffler – manifestação cardíaca da síndrome hipereosinofílica: relato de caso

Loeffler's endomyocarditis – cardiac manifestation of hypereosinophilic syndrome: case report

João Paulo de Assis¹, Raísa Borges de Castro¹, Carolina T. Alcantara¹, Jorge Kalil¹, Clóvis E. S. Galvão¹

RESUMO

Introdução: A síndrome hipereosinofílica é caracterizada por uma produção aumentada e contínua de eosinófilos e pode levar a lesões teciduais em múltiplos órgãos, como consequência da infiltração eosinofílica. Os pacientes apresentam eosinofilia absoluta no sangue periférico (> 1.500 eosinófilos/mm³) sem uma causa primária de eosinofilia. A manifestação cardíaca desta síndrome geralmente se apresenta como endomiocardite de Loeffler, que constitui uma miocardiopatia restritiva primária resultante da infiltração de eosinófilos no tecido cardíaco. **Descrição do caso:** Relatamos o caso raro de uma paciente de 64 anos com eosinofilia a esclarecer e comprometimento cardíaco, que teve o diagnóstico estabelecido a partir de exames de imagem. **Comentários:** Enfatizamos os aspectos clínicos e evolutivos, ressaltando as dificuldades diagnósticas e a importância da investigação de eosinofilia persistente sem causa aparente, uma vez que o diagnóstico e tratamento precoce podem proporcionar melhores taxas de sobrevivência e prognóstico nestes pacientes.

Descritores: Síndrome hipereosinofílica, endocardite, diagnóstico.

ABSTRACT

Introduction: The hypereosinophilic syndrome is characterized by an increased, continuous production of eosinophils, and it may lead to tissue damage in multiple organs as a consequence of eosinophilic infiltration. Patients with this syndrome present absolute eosinophil count $> 1,500$ eosinophils/mm³ in the peripheral blood without a primary cause for eosinophilia. The cardiac manifestation of this syndrome usually presents as Loeffler's endomyocarditis, a primary restrictive cardiomyopathy resulting from the infiltration of eosinophils into cardiac tissue.

Case description: We report the rare case of a 64-year-old woman with eosinophilia and cardiac involvement, who had the diagnosis established based on imaging tests. **Comments:** We emphasize the clinical and evolutionary aspects of the condition, highlighting the diagnostic difficulties and the importance of investigating persistent eosinophilia without an apparent cause, as early diagnosis and treatment can provide better survival rates and improved prognosis in these patients.

Keywords: Hypereosinophilic syndrome, endocarditis, diagnosis.

Introdução

A síndrome hipereosinofílica (SHE) é uma desordem mieloproliferativa rara, que é caracterizada por uma contínua produção de eosinófilos. Pode acarretar lesões em múltiplos órgãos, incluindo o coração, como consequência da infiltração eosinofílica e por elevada eosinofilia absoluta no sangue periférico (> 1.500 eosinófilos/mm³) sem uma causa primária de eosinofilia¹⁻⁵.

A manifestação cardíaca desta síndrome geralmente se apresenta como endomiocardite de Loeffler, que representa uma miocardiopatia restritiva primária resultante da infiltração de eosinófilos no tecido cardíaco⁶⁻⁷. É caracterizada por espessamento fibroso do endocárdio de um ou ambos os ventrículos, levando a uma obliteração apical que resulta em complicações cardiovasculares múltiplas. O tratamento é direciona-

1. Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Serviço de Imunologia Clínica e Alergia - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em 19/02/2018, aceito em: 10/03/2018.

Arq Asma Alerg Imunol. 2018;2(1):148-52.

do para a etiologia da hipereosinofilia, mas que na maioria das vezes permanece desconhecida⁸.

Neste artigo discutiremos um caso típico de SHE com comprometimento cardíaco, enfatizando seus aspectos clínicos e evolutivos, ressaltando a importância da investigação de eosinofilias persistentes sem causa aparente.

Relato do caso

Paciente do sexo feminino, 64 anos na época do diagnóstico, previamente tabagista (54 anos/maço) e etilista social. Iniciou o quadro com perda ponderal (7 Kg em 1 mês) acompanhada de fraqueza muscular, inapetência, dor em membros inferiores e tosse seca. Associado ao quadro apresentava aumento do volume de região cervical, bilateral, indolor, que melhorou espontaneamente após 45 dias. Procurou Unidade Básica de Saúde onde foi solicitado hemograma, que evidenciou naquele momento eosinofilia de 2314/mm³ (26% - VN: 1-5%). Foi então encaminhada ao ambulatório do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo, para avaliação.

Na consulta ambulatorial, paciente mantinha os sintomas inespecíficos e relatava dor abdominal de moderada intensidade associada a aumento do volume abdominal, que havia se iniciado há cerca de 1 mês. Referia também dispneia aos mínimos esforços, com episódios mesmo em repouso, dispneia paroxística noturna e ortopneia iniciadas há 15 dias. Indicada internação hospitalar para estabilizar o quadro clínico e iniciar investigação diagnóstica. No exame físico de admissão, paciente se apresentava em regular estado geral, sem outras alterações na ectoscopia. A ausculta cardíaca estava normal, e a ausculta pulmonar evidenciava estertores crepitantes em ambas as bases. No exame do abdome, apresentava hepatomegalia (fígado a 4 cm do rebordo costal direito) associada a dor a palpação do mesmo local, com edema moderado de ambos os membros inferiores. O restante do exame não mostrava alterações significativas.

Iniciou-se a investigação laboratorial com novo hemograma para se confirmar a eosinofilia. Esta se mantinha no novo exame: 1253/mm³ (15%). Solicitado sorologias, cujo resultado foi negativo, e exames de fezes a fim de se investigar parasitoses, que também foi totalmente negativo. Imunoglobulinas eram normais, exceto por IgE de 4.610 KU/L. Função tireoideana, hepática e renal eram normais. Prosseguiu-se

a investigação com exames de imagem. Devido ao quadro prévio de aumento do volume de região cervical, foi solicitada ultrassonografia (USG) da mesma região, que evidenciou glândula tireoide de volume normal e ecotextura difusamente heterogênea, sem outros achados. Devido ao quadro aumento do volume abdominal, foi solicitado USG de abdome, que demonstrou hepatoesplenomegalia e pequena quantidade de líquido em cavidade abdominal. Por paciente apresentar edema de membros inferiores e dispneia importante, optou-se por solicitar ecocardiograma e tomografia computadorizada de tórax, a fim de se fazer diagnóstico diferencial entre causas cardíacas e pulmonares para tais sintomas. O ecocardiograma evidenciou dilatação importante do átrio direito, com abaulamento do septo atrial em direção ao átrio esquerdo. Havia sinais de obliteração dos ápices ventriculares por componente infiltrativo, o que sugeria a síndrome de Loeffler. Havia também sinais de sobrecarga de volume do ventrículo direito. Já a tomografia de tórax mostrava enfisema centro lobular e parasseptal, que era mais evidente nos campos pulmonares superiores. Apresentava, ainda, alterações morfológicas cardíacas, caracterizadas por aumento do volume do átrio direito e áreas de espessamento hipoatenuante nas porções apicais dos ventrículos, especialmente do ventrículo direito, o que também poderia corresponder a endocardite de Loeffler, com diagnóstico diferencial de endocardiomiopatia. Neste momento, foi introduzido tratamento para insuficiência cardíaca, com diurético e restrição hídrica no primeiro momento, porém paciente evoluiu com piora da dispneia e períodos de confusão mental, sendo então transferida para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

Frente ao resultado dos exames de imagem e a eosinofilia em sangue periférico mantida nos dias subsequentes, foi solicitada avaliação da equipe de Hematologia, devido a possibilidade de neoplasia maligna hematológica (eosinofilia associada a esplenomegalia e perda ponderal), e da equipe de Cardiologia do mesmo serviço.

Após avaliação da Hematologia foi descartada, naquele momento, a possibilidade de mieloproliferação, já que, apesar da paciente apresentar eosinofilia com as causas secundárias descartadas e com níveis variando entre 850 a 3.000 eosinófilos/mm³, esta não era sustentada por mais de 6 meses e com níveis superiores a 1.500 eosinófilos/mm³. Logo em seguida, a paciente foi avaliada pela Cardiologia, que otimizou o tratamento da insuficiência cardíaca, associando

Diltiazem e Digoxina à prescrição e, em discussão conjunta com a equipe da Imunologia, solicitou ressonância nuclear magnética (RNM) cardíaca para complementação diagnóstica.

Procedeu-se a realização da RNM, que evidenciou dilatação do átrio direito, ventrículos com dimensões reduzidas associado à disfunção sistólica discreta do ventrículo direito e disfunção diastólica biventricular. Via-se fibrose miocárdica apical biventricular, estendendo-se para os músculos papilares e aparelhos subválvares. Insuficiência tricúspide e mitral era notada. O exame compatível com o diagnóstico de síndrome de Loeffler.

Paciente evoluiu com melhora importante do quadro, sendo novamente transferida para a enfermaria. Devido à estabilidade dos sintomas, optou-se por não iniciar corticoterapia e manter tratamento para insuficiência cardíaca diastólica. Paciente recebeu alta com acompanhamento ambulatorial na Imunologia e na Cardiologia.

Após este episódio, onde foi diagnosticada a causa da doença cardíaca, a paciente foi internada por mais duas vezes. Na última internação, a paciente apresentou grave desconforto respiratório, que evoluiu com parada cardiorrespiratória refratária às medidas terapêuticas realizadas, evoluindo para óbito.

Discussão

A síndrome hipereosinofílica (SHE) é caracterizada por uma elevação persistente da contagem absoluta dos eosinófilos para $1.500/\text{mm}^3$ ou superior, como mostrado no caso, por um período de pelo menos 6 meses. A causa que desencadeia a eosinofilia pode não ser encontrada, o que define a SHE como idiopática. Já as causas secundárias abrangem as infecções (principalmente parasitas e helmintos), distúrbios alérgicos, medicamentos, doenças autoimunes, endocrinopatias e doenças malignas metastáticas. Também pode estar envolvida na fisiopatologia da SHE a causa clonal que inclui as leucemias agudas, disfunções crônicas mieloides e doenças mieloproliferativas. As causas secundárias foram excluídas na paciente descrita⁸.

É uma doença rara, estimando-se a sua prevalência ao redor de 5.000 casos nos Estados Unidos⁹. Alguns estudos evidenciam uma prevalência maior em homens do que em mulheres, com uma relação de 9:1, mas a razão pela qual essa doença atinge mais o sexo masculino em relação ao feminino é desco-

nhecida. A média de idade dos pacientes acometidos está em torno de 50 anos, compatível com a nossa paciente¹⁰⁻¹³.

Esta síndrome está associada a lesões de órgãos-alvo mediadas pelos eosinófilos e o acometimento mais frequente na SHE é a hematológica, seguida por problemas cardiovasculares, cutâneos, neurológicos, pulmonares, hepáticos, oculares e gastrointestinais¹⁴⁻¹⁷, e o envolvimento cardíaco é a manifestação extra-hematológica mais comum da SHE, podendo ocorrer em 50-60% dos casos e está essencialmente confinado às regiões de clima temperado, e também possui uma predileção para o sexo masculino. O presente caso, uma mulher que é residente em uma região tropical, representa uma apresentação incomum dessa rara doença¹⁸.

A doença endomiocárdica de Loeffler é o exemplo do acometimento cardíaco. Os eosinófilos podem sobreviver no tecido cardíaco durante semanas e a desgranulação destas células é a responsável pelo dano tóxico. As toxinas liberadas pelos eosinófilos incluem neurotoxina derivadas de eosinófilos, proteína catiônica, proteína básica principal, e as espécies reativas de oxigênio. Essa cascata inflamatória gera lesões que evoluem de um modo sequencial. A primeira fase consiste na lesão endocárdica e infiltração do miocárdio por eosinófilos e linfócitos, culminando com necrose aguda, que quando envolve o aparelho valvar pode se manifestar como regurgitação, envolvendo as válvulas mitral e tricúspide secundárias devido a intensas alterações inflamatórias dentro do endocárdio e disfunção do músculo papilar. Nesta fase apenas a biópsia endomiocárdica pode confirmar a necrose^{2,19}. A seguir, um estágio com formação de trombos murais pode se desenvolver, resultando em manifestações cardioembólicas^{19,20}. E finalmente surge a fibrose endomiocárdica, resultando numa cardiomiopatia restritiva^{2,19,21}.

O quadro clínico é caracterizado por uma lenta e progressiva insuficiência cardíaca, devido ao componente restritivo, causado pela fibrose e obliteração das cavidades ventriculares. As manifestações incluem: dispneia, dor torácica, sinais de insuficiência cardíaca direita ou esquerda, como edema de membros inferiores que a paciente apresentava. Outras complicações incluem a ocorrência de episódios de fibrilação atrial, fenômenos tromboembólicos ou cardite aguda^{2,8}.

A ecocardiografia é ainda a principal forma de imagem para o diagnóstico e seguimento dos pacientes acometidos. O padrão ecocardiográfico

característico da endocardite de Loeffler inclui um padrão restritivo de enchimento com função sistólica relativamente preservada. Também pode ser encontrado: espessamento da parede do ventrículo esquerdo posterior-basal, movimento restrito do folheto posterior da válvula mitral, obliteração apical de um ou ambos os ventrículos, e contração hiperdinâmica das paredes ventriculares poupadas com alargamento atrial bilateral. A paciente do caso apresentava no ecocardiograma sinais sugestivos de insuficiência de valvas tricúspide e mitral e sinais de obliteração dos ápices ventriculares por componente infiltrativo, que levantaram a suspeita diagnóstica de Síndrome de Loeffler²².

Outros métodos que podem ser usados no diagnóstico do comprometimento cardíaco são o cateterismo cardíaco, que pode revelar pressões de enchimento ventricular elevadas e presença de regurgitação mitral ou tricúspide, e a ressonância magnética cardíaca (RMC), que permite identificar com precisão as regiões de fibrose miocárdica, e pode ser útil no diagnóstico quando há suspeita de trombo ventricular. A paciente do caso apresentava fibrose miocárdica apical biventricular, estendendo-se para os músculos papilares e aparelhos subvalvares. A biópsia percutânea endomiocárdica também pode ser utilizada, porém como a doença pode não afetar todo o tecido de forma regular, os resultados podem ser inconsistentes⁸.

A abordagem terapêutica consiste em medidas que visam a normalização da eosinofilia periférica, já que o dano cardíaco é secundário à toxicidade relacionada à desgranulação dos eosinófilos. Esse objetivo pode ser alcançado com a corticoterapia. A hidroxiureia e interferon- α são uma abordagem terapêutica alternativa²³ e o Imatinib pode ser considerado uma opção bastante eficaz no controle da eosinofilia²⁴. Quanto à terapêutica da insuficiência cardíaca, tem-se proposto o tratamento habitual, semelhante a outras formas de falência cardíaca⁶.

O prognóstico da doença tem melhorado ao longo dos tempos, provavelmente pelos avanços diagnósticos e terapêuticos, porém a mortalidade ainda é alta: 42%. Os fatores de pior prognóstico são: pouca ou nenhuma resposta ao corticoide, cardiopatia, sexo masculino e intensidade da eosinofilia^{19,25}.

Diante do exposto, é importante alertar a necessidade de investigar as eosinofilias persistentes. O envolvimento cardíaco no SHE pode ter manifestações variáveis, por vezes colocando dificuldades diagnósticas. A evolução clínica da miocardite eo-

sinofílica pode também ser bastante variada e, por vezes com quadros clínicos de grande gravidade. É necessário um acompanhamento regular e cuidadoso, mantendo um elevado índice de suspeição para qualquer nova lesão orgânica e eventuais complicações. O diagnóstico e tratamento precoces podem proporcionar melhores taxas de sobrevida e prognóstico nestes pacientes.

Referências

1. Júnior IR, Krebs CNV, Pietrovicz J, Nocera VB, Pedri LE, Fouani MM, Lopes GL, Santana WML, Akiyoshi C, Henrique C. Síndrome hipereosinofílica idiopática. Relato de caso e revisão de literatura. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Case report and literature review. *Rev Bras Clin Med.* 2010;8(2):177-82.
2. Glenn JB, Peter FW. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood.* 1994;83(1):2759-79.
3. Bain BJ. Eosinophilic leukaemias and the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol.* 1996;95(1):2-9.
4. Malbrain ML, Van Den Bergh H, Zachée P. Further evidence for the clonal nature of the idiopathic hypereosinophilic syndrome: complete haematological and cytogenetic remission induced by interferon-alpha in a case with a unique chromosomal abnormality. *Br J Haematol.* 1996;92(1):176-83.
5. Brito-Babapulle F. Clonal eosinophilic disorders and the hypereosinophilic syndrome. *Blood Rev.* 1997;11(3):129-45.
6. Faria R, Santos W, Marques V, Marques N, Tavares N, Gomes V. Endomiocardite de Loeffler - a propósito de um caso clínico. *Rev Port Cardiol.* 2012;31(6):445-8.
7. Loeffler W. Endocarditis parietalis fibroplastica mit Bluteosinophilie, Eineigenartige Krankheitshild. *Schweiz Med Wochenschr.* 1936;66:817-20.
8. Aggarwal HK, Jain D, Kaverappa V, Jain P, Kumar A, Yadav S. Síndrome hipereosinofílica idiopática manifestando-se como endocardite de Loeffler grave. *Arq Bras Cardiol [online].* 2013;100(4):e43-e46.
9. Montaud RA, Sánchez MJ, Fraile IP, Marzá VM, Menéndez CB, Vargas Núñez JA. Variante linfóide del síndrome hipereosinofílico. *Rev Clin Esp.* 2009;209:303-8.
10. Klion AD. Recent advances in the diagnosis and treatment of hypereosinophilic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2005:209-14.
11. Klion AD. Hypereosinophilic syndromes. *Contents.* 2007;27(3):333-561.
12. Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood.* 2009;114(18):3736-41.
13. Ronchi Júnior I, Krebs CN, Pietrovicz J, Nocera VB, Pedri LE, Fouani MM, et al. Síndrome hipereosinofílica idiopática. Relato de caso e revisão de literatura. *Rev Bras Clin Med.* 2010;8(2):177-82.
14. Ishida Y, Hayashi M, Higaki A, Matsumoto K, Iikura Y, Ishikawa J, et al. Hypereosinophilic syndrome with generalized myasthenia gravis. *J Pediatr.* 1996 Mar;128(3):369-72.
15. Kahn JE, Blétry O, Guillevin L. Hypereosinophilic syndromes. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2008;22(5):863-82.
16. Kaushansky, K. Hematopoietic growth factors, signaling and the chronic myeloproliferative disorders. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006;17(6):423-30.
17. 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.

18. Weller PF, Buble GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood*. 1994;83(10):2759-79.
19. Gotlib J, Cools J, Malone JM 3rd, Schrier SL, Gilliland DG, Coutre SE. The FIP1L1- PDGFRalpha fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management. *Blood*. 2004;103(8):2879-91.
20. Tefferi A. Blood eosinophilia: a new paradigm in disease classification, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(1):75-83.
21. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Recent advances in pathogenesis and management of hypereosinophilic syndromes. *Allergy*. 2004;59(7):673-89.
22. Parrillo JE. Heart disease and the eosinophil. *N Engl J Med*. 1990;323(22):1560-1.
23. 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(13):1201-14.
24. Schandene L, Roufosse F, de Lavareille A, Stordeur P, Efira A, Kennès B, et al. Interferon alpha prevents spontaneous apoptosis of clonal Th2 cells associated with chronic hypereosinophilia. *Blood*. 2000;96(13):4285-92.
25. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine*. 1975;54(1):1-27.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Clóvis E. S. Galvão
E-mail: clovis.galvao@hc.fm.usp.br