

## NEUROPATIA PERIFÉRICA E SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICA IDIOPÁTICA

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA A PROPÓSITO DE UM CASO  
COM APRESENTAÇÃO ATÍPICA

CARLOS R DE M. RIEDER \* — JOSÉ H. X. DE CASTRO \*\* — JÚLIO C. P. SARAIVA \*\*\*  
SUZANA S. HANSEL \*\*\*

RESUMO — O envolvimento do sistema nervoso na síndrome hipereosinofílica idiopática é achado comum, sendo a neuropatia periférica a manifestação neurológica mais freqüente, comumente surgindo no início ou após o aparecimento da eosinofilia. Os autores descrevem o caso de paciente de 42 anos, do sexo masculino, com eosinofilia persistente (1500 por mm<sup>3</sup>) por período superior a 6 meses, na ausência de causa conhecida para eosinofilia com acometimento de órgãos-alvo, no qual o envolvimento neurológico, que precedeu de meses a elevação da contagem periférica de eosinófilos, consistiu de neuropatia periférica e acometimento não-usual de nervo craniano. Havia severa fraqueza e atrofia distais nos 4 membros, com distúrbios sensitivos que se desenvolveram ao longo desses meses, juntamente com surdez neurossensorial à esquerda. Estudos eletrodiagnósticos demonstraram comprometimento generalizado dos nervos, do tipo axônico. A biópsia de nervo não revelou infiltração eosinofílica ou alterações vasculíticas, sugerindo que produtos eosinofílicos neurotóxicos possam exercer influência na neuropatia. Houve marcada redução da contagem de eosinófilos e leve redução das alterações sensitivas e motoras durante o curso de corticoterapia.

RESUMO — O envolvimento do sistema nervoso na síndrome hipereosinofílica idiopática é achado comum, sendo a neuropatia periférica a manifestação neurológica mais freqüente, comumente surgindo no início ou após o aparecimento da eosinofilia. Os autores descrevem o caso de paciente de 42 anos, do sexo masculino, com eosinofilia persistente (1500 por mm<sup>3</sup>) por período superior a 6 meses, na ausência de causa conhecida para eosinofilia com acometimento de órgãos-alvo, no qual o envolvimento neurológico, que precedeu de meses a elevação da contagem periférica de eosinófilos, consistiu de neuropatia periférica e acometimento não-usual de nervo craniano. Havia severa fraqueza e atrofia distais nos 4 membros, com distúrbios sensitivos que se desenvolveram ao longo desses meses, juntamente com surdez neurossensorial à esquerda. Estudos eletrodiagnósticos demonstraram comprometimento generalizado dos nervos, do tipo axônico. A biópsia de nervo não revelou infiltração eosinofílica ou alterações vasculíticas, sugerindo que produtos eosinofílicos neurotóxicos possam exercer influência na neuropatia. Houve marcada redução da contagem de eosinófilos e leve redução das alterações sensitivas e motoras durante o curso de corticoterapia.

**Peripheral neuropathy and hypereosinophilic syndrome: review of the literature and report of a case with atypical presentation.**

SUMMARY — Involvement of the nervous system in the idiopathic hypereosinophilic syndrome is a common finding, peripheral neuropathy being the most frequent neurologic manifestation, usually appearing at the onset or following the appearance of eosinophilia. We describe here the case of a 42 year-old male patient with persistent eosinophilia (1500/mm<sup>3</sup>) for a period greater than six months in the absence of a known cause for the eosinophilia with end-organ involvement. The neurologic involvement preceded by months the elevation of eosinophil count. The peripheral neuropathy was of the axonal type and the observed in eosinophilia persistent (major or equal a 1500 eosinófilos/mm<sup>3</sup>) durante 6 ou mais meses e acometimento de órgãos-alvo, sem haver causa detectada para a eosinofilia com envolvimento neurológico, que precedeu de meses a elevação da contagem periférica de eosinófilos, consistiu de neuropatia periférica e acometimento não-usual de nervo craniano. Havia severa fraqueza e atrofia distais nos 4 membros, com distúrbios sensitivos que se desenvolveram ao longo desses meses, juntamente com surdez neurossensorial à esquerda. Estudos eletrodiagnósticos demonstraram comprometimento generalizado dos nervos, do tipo axônico. Nerve biopsy did not reveal eosinophilic infiltration or vasculitic changes, suggesting that neurotoxic eosinophil products may play a role in the neuropathy. There was marked improvement of the eosinophilia and slight improvement of the sensorimotor disturbance in the course of corticosteroid therapy.

Dr. Carlos R. de M. Rieder — Serviço de Neurologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre — Rua Ramiro Barcelos 2350 — 90210 Porto Alegre RS — Brasil.

têm sido denominadas síndrome hipereosinofílica idiopática (SHI)<sup>14</sup>. As manifestações mais severas são decorrentes do envolvimento cardíaco e do sistema nervoso. Outros órgãos frequentemente atingidos são os pulmões, pele, fígado e baço<sup>3,7,11</sup>. O envolvimento do sistema nervoso tem sido observado em até 55 a 65% dos casos<sup>3,11</sup>, podendo consistir de encefalopatia, tromboembolismo e neuropatia periférica. Esta última, presente em mais de 50% dos pacientes, constitui a manifestação neurológica mais frequente. A forma de neuropatia periférica mais comumente observada nesta síndrome é a polineuropatia, mas podem também ocorrer mononeuropatia múltipla e radiculopatias. O envolvimento dos nervos cranianos é achado incomum<sup>9</sup>. Apesar da impressão inicial de que o envolvimento do sistema nervoso fosse decorrente de infiltração eosinofílica direta<sup>7</sup>, estudos recentes têm sugerido a participação de neurotoxinas produzidas pelos eosinófilos<sup>8</sup>. As manifestações neurológicas descritas, invariavelmente sucedem ou surgem em concomitância a eosinofilia acentuada<sup>3,7,10,11,15</sup>.

É descrito um caso de síndrome hipereosinofílica idiopática no qual as manifestações neurológicas precederam de meses a elevação da contagem de eosinófilos no sangue periférico e consistiam de neuropatia periférica e envolvimento de nervos cranianos.

#### OBSERVAÇÃO

PD, paciente do sexo masculino, com 42 anos de idade, negro, operário da construção civil, percebeu emagrecimento e dificuldade progressiva para realizar as tarefas ligadas ao seu trabalho a partir de agosto-1988. Percebeu também atrofia e fraqueza distais nos membros superiores, especialmente mão esquerda (E), seguidas, ao longo de 4 meses, de sensação de frio e amortecimento do membro superior E, parestesias em luva e bota e diminuição progressiva de força nos 4 membros. Em dezembro-1988 observou redução da acuidade auditiva e zumbidos à E, tendo sido encaminhado para investigação. Foram excluídos, pela anamnese, contato com substâncias neurotóxicas ambientais, deficiências nutricionais, ocorrência familiar e uso de álcool ou outras substâncias tóxicas. Ao exame clínico verificou-se bradicardia episódica e alterações tróficas da pele nos membros inferiores. Ao exame neurológico apresentava atrofia tenar, hipotenar e interóssea bilateral, mais acentuada à E; atrofia distal nos membros inferiores e hipotonia difusa, mais acentuada distalmente; reflexos apendiculares abolidos; reflexo cutaneoplantar mudo, bilateralmente; fraqueza grau 4/5, hipostesia tátil, dolorosa, térmica e vibratória, distal e simétrica; anacusia neurossensorial à E. O estudo eletromiográfico dos membros inferiores e superiores mostrou atraso da velocidade de condução motora do nervo cubital (27m/sec) e mediano (39m/sec). Não se observou atividade bioelétrica na tentativa de atividade voluntária do músculo flexor do hálux esquerdo. Traçado intermediário com potenciais fragmentados e magnitude pouco aumentada nos demais músculos investigados. Não se encontrou resposta ao estímulo evocado para os troncos dos nervos ciático-poplíteo interno e externo bilateralmente e ramos sensitivos dos nervos mediano e cubital E. Iniciou-se investigação para neuropatia periférica.

O hemograma na época mostrava: Ht 44, Hb 14,3, leuc 6700 (bast 4%, segm 64%, eos 1%, monoc 4%, linf 27%), plaq 130000. Exames normais ou negativos pertinentes incluíram: VSG, coagulograma, eletrólitos, função renal e hepática, provas de atividade inflamatória, glicemia, LDH, CPK, aldolase, lipidograma e proteinograma séricos, VDRL., ac anti-HIV, FTA-Abs, imunoglobulinas e crioglobulinas séricas, T3, T4, TSH, urinálise, exames parasitológicos de fezes, raio-X de tórax, ecografia abdominal. O eletrocardiograma revelou bradicardia sinusal. O ecocardiograma foi normal. Tomografia computadorizada de crânio e de condutos auditivos internos foi normal. O eletrencefalograma e análise do líquido cefalorraqueano foram normais. O medulograma e biópsia de medula foram normais nessa ocasião.

Um mês depois o hemograma revelou: Ht 40, Hb 12,8, leuc 10200 (bast 2%, segm 22%, eos 40%, basof 1%, monoc 3%, linf 32%). Nova biópsia de medula óssea mostrou discreta hiperplasia às custas da linhagem eosinofílica. A pesquisa de cromossomo Philadelphia foi negativa. Biópsia de nervo sural não mostrou alterações histológicas significativas. Iniciou-se prednisona na dose de 1mg/Kg de peso corporal, havendo melhora discreta dos sintomas de parestesia, sem melhora do quadro motor. A contagem total de eosinófilos no sangue periférico manteve-se ao redor de 800.

#### COMENTÁRIOS

Relatamos o caso de um paciente com polineuropatia de causa não definida no qual, cerca de 4 meses após o aparecimento dos sintomas, houve o surgimento de síndrome hipereosinofílica idiopática.

Uma variedade de circunstâncias pode estar relacionada a polineuropatia periférica adquirida do tipo axonal, incluindo diabete, uremia, insuficiência hepática, neurotoxinas ambientais, carência nutricional, neuropatias infecciosas, sarcoidose, amiloidose, manifestações paraneoplásicas e doenças do colágeno entre outras<sup>5</sup>. Neste paciente, nenhuma dessas causas de neuropatias pôde ser detectada por investigação clínica e laboratorial. Cerca de um mês após a investigação inicial, detectou-se a presença de eosinofilia acentuada (4080 eosinófilos) no sangue periférico. Procedeu-se então a ampla investigação clínica, laboratorial e radiológica visando a detectar possíveis causas de eosinofilia<sup>6</sup>, tais como infestações parasitárias, neoplásicas malignas, doenças do tecido conectivo, infecções bacterianas e fúngicas, alergias, reações a drogas, doenças auto-imunes e outras<sup>7,8</sup>. Estabeleceu-se, assim o diagnóstico de síndrome hipereosinofílica idiopática, caracterizada por eosinofilia acentuada e persistente (> 1500 eosinófilos/mm<sup>3</sup> por mais de 6 meses) sem causa subjacente definida, na vigência de comprometimento de órgãos-alvo<sup>3,7,11,14</sup>.

O envolvimento do sistema nervoso é comum na síndrome hipereosinofílica afetando até 65% dos pacientes em algumas séries<sup>11</sup>, sendo a neuropatia periférica a manifestação mais frequente. Além do sistema nervoso, outros órgãos costumam estar envolvidos, especialmente coração, pulmões, fígado, baço, pele e, menos comumente, rins, trato gastrointestinal, linfonodos e músculo<sup>3,7</sup>. No presente caso não pôde ser demonstrado o envolvimento de outros órgãos-alvo, com exceção de possível envolvimento cardíaco sugerido pela arritmia cardíaca (bradicardia sinusal). O coração é o órgão mais comumente relacionado à morbimortalidade desta síndrome, especialmente decorrente da miocardiopatia, que resulta da infiltração do endocardio e miocárdio adjacente por eosinófilos. Alterações eletrocardiográficas decorrentes de distúrbios do sistema de condução, alterações do ritmo nodal e bradicardia sinusal, tal como observado neste caso, são achados ocasionais<sup>7,14</sup>.

A polineuropatia periférica presente em mais de 50% dos pacientes, oscila desde casos assintomáticos até alterações sensitivo-motoras severas. O tipo clínico mais comum é o de polineuropatia sensorial simétrica, caracterizada por parestesias, sensações vagas de amortecimento nas mãos, dedos ou pés, que podem ser confirmados pelo exame. Parestesias dolorosas e fraqueza são menos comumente encontrados; no entanto, existem descrições de casos nos quais as manifestações motoras precederam as manifestações sensitivas e possuem caráter assimétrico. Também existem registros de casos em que há perda progressiva da massa muscular nas mãos e pés, com leve polineuropatia sensorial distal<sup>11</sup>.

Além da polineuropatia simétrica podem ser encontrados, menos frequentemente, radiculopatias e mononeuropatia múltipla. Existem raros relatos de envolvimento de nervos cranianos na SHE. Há relato da ocorrência de paralisia facial em um paciente com neuropatia periférica; no entanto, a ocorrência de tromboembolismo de território vértebro-basilar nesse mesmo paciente dificulta a interpretação desse achado<sup>5,\*</sup>. No presente caso foi documentado o envolvimento do oitavo nervo craniano, caracterizado por anacusia do tipo neurosensorial à esquerda, sem que se evidenciasse outra causa para este achado.

Estudos neurofisiológicos e biópsia de nervos mostram que a neuropatia observada na síndrome hipereosinofílica é do tipo axonal embora desmielinização segmentar possa ser observada secundariamente<sup>10,15</sup>. A maior parte dos estudos não mostra evidências patológicas de vasculite, sugerindo que esta seja causa improvável de neuropatia periférica na SHE<sup>4,15</sup>. No caso relatado, o estudo por microscopia óptica não evidenciou alterações patológicas sugestivas de vasculite ou infiltração eosinofílica direta.

Em todos os estudos revisados, as manifestações neurológicas sucedem ou aparecem em concomitância à hipereosinofilia. Embora existam relatos relacionando a ocorrência e a gravidade dos sintomas neurológicos com o pico máximo de eosinofilia, na maioria dos casos a ocorrência das manifestações clínicas foi independente do número de eosinófilos. Neste caso, em particular, as manifestações de envolvimento de órgão-alvo antecederam o aumento de eosinófilos e não houve correlação entre a severidade dos sintomas e os períodos de eosinofilia máxima.

O papel dos eosinófilos na produção de dano axonal não é ainda conhecido. É sabido que os eosinófilos podem infiltrar vários órgãos na SHE; no entanto, o envolvimento dos dois principais órgãos atingidos nesta síndrome (coração e sistema nervoso) não pode ser explicado unicamente com base na infiltração tissular de eo-

