

Síndrome Hipereosinofílica Primária

Ana Carolina Hortencio Garcia

Trabalho de conclusão de curso apresentado em forma de artigo como requisito parcial para obtenção do título de especialista no curso de Pós graduação em Hematologia Clínica e Laboratorial da Academia de Ciência e Tecnologia

São José do Rio Preto
2023

INTRODUÇÃO

A Síndrome Hipereosinofílica (SHE) é caracterizada como uma desordem rara, com prevalência estimada entre 0.36-6.3/100.000 habitantes, em que se observa uma persistente elevação na contagem de eosinófilos, acima de 1.500 eosinófilos por microlitro de sangue, ao longo de um período superior a seis meses. Os eosinófilos são um tipo de glóbulo branco que constitui o sistema imunológico e desempenha um papel importante na resposta a infecções parasitárias e reações alérgicas. No entanto, quando os eosinófilos se acumulam em grande quantidade, podem causar danos importantes (1,2,4,20)

Existem dois tipos principais de síndrome hipereosinofílica (1,2,4):

- Síndrome Hipereosinofílica Primária (SHEP): Nesse caso, não é possível encontrar uma causa subjacente para o aumento de eosinófilos. Esse tipo de SHE é raro, mas potencialmente grave e pode afetar vários órgãos e sistemas, como o coração, pulmões, sistema nervoso e pele.
- Síndrome Hipereosinofílica Secundária (SHES): Nesse caso, o aumento de eosinófilos é devido a uma causa subjacente, como infecção por parasitas, reação alérgica grave, doença autoimune ou outras condições médicas. O tratamento da causa subjacente geralmente é suficiente para controlar a hipereosinofilia.

Portanto, a SHE é um conjunto variado de distúrbios que compartilham uma característica comum: a presença prolongada e sem causa conhecida de eosinofilia associada a disfunção sistêmica em diversos órgãos, como o coração, o Sistema Nervoso Central (SNC), os rins, os pulmões, o trato gastrointestinal e a pele. Esse conjunto de condições também pode ser referido por outros termos, como Endocardite de Loeffler, Leucemia Eosinofílica ou Síndrome Hipereosinofílica Idiopática dependendo da sintomatologia apresentada, que pode variar dependendo da gravidade e da extensão do envolvimento dos órgãos. Sintomas comuns podem incluir: febre, fadiga, perda de peso, erupções cutâneas, dificuldade para respirar, dor nas articulações e problemas cardíacos (1-6)

O diagnóstico da SHE geralmente é baseado em exames de sangue que mostram uma contagem elevada de eosinófilos, juntamente com avaliação clínica dos sintomas e testes adicionais para identificar a causa subjacente, como por exemplo o EPF, visto que para fechar o diagnóstico é essencial excluir as causas secundárias da eosinofilia e identificar o envolvimento sintomático em múltiplos órgãos, além da ausência da detecção de

anormalidades genéticas conhecidas em outras síndromes que diferem das encontradas na SHE, seja por pesquisa citogenética ou molecular(2,4-9).

O tratamento pode variar de acordo com a causa e a gravidade da condição, mas frequentemente inclui medicamentos corticosteroides como prednisona e, às vezes, imatinibe(2).

OBJETIVO

Diante do exposto, o propósito deste estudo consistiu em conduzir uma análise crítica da literatura, com base em casos de pacientes diagnosticados com síndrome hipereosinofílica e com outros artigos que abordaram o tema, comparando os diversos diagnósticos e informações clínicas presentes nas descrições disponíveis na literatura a fim de elucidar de forma breve sobre uma síndrome rara, porém de extrema relevância.

MATERIAL E MÉTODO

A metodologia empregada consistiu em uma revisão bibliográfica de caráter exploratório e descritivo, realizada no período de abril a setembro de 2023. A pesquisa foi conduzida nas seguintes bases de dados: Scielo, Pubmed, Lilacs e Google Acadêmico. O estudo se baseou na análise de artigos científicos originais previamente publicados, que abordaram os seguintes termos-chave: "síndrome hipereosinofílica", "fusão gênica FIP1L1/PDGFRA", "doença mieloproliferativa" e suas equivalentes em inglês, ou seja, "hypereosinophilic syndrome", "FIP1L1/PDGFRA fusion gene" e "myeloproliferative disease". Como critérios de inclusão, consideraram-se estudos relacionados ao tópico em questão, escritos em português ou inglês, e publicados no período compreendido entre 1975 e 2023.

RESULTADO

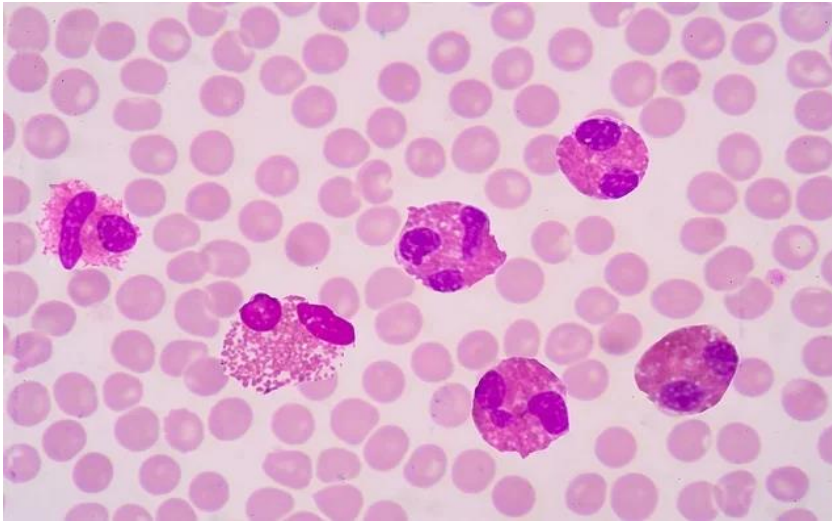
FISIOPATOLOGIA

A SHE se manifesta por um aumento significativo no número de eosinófilos na corrente sanguínea, que pode se assemelhar a uma condição semelhante à leucemia, e pela extensa presença de eosinófilos infiltrados em diversos órgãos. Foram estabelecidos três critérios para o diagnóstico(4):

- manutenção de uma contagem de eosinófilos persistente acima de 1.500 eosinófilos/ μ l por um período superior a 6 meses,
- ausência de evidências que indiquem causas secundárias, como infecções parasitárias, reações alérgicas ou outras conhecidas de eosinofilia, incluindo as pneumonias eosinofílicas, com destaque para síndrome de Churg-Strauss, granuloma broncocêntrico, aspergilose broncopulmonar alérgica e parasitoses com ciclo pulmonar caracterizando a chamada Síndrome de Löffler.
- a presença de sinais e sintomas de disfunção orgânica causada por eosinófilos.

O eosinófilo (Figura 1) é uma célula que possui geralmente um núcleo bilobulado, e se caracteriza pela presença de grânulos no citoplasma que têm alta afinidade pelo corante eosina (19). Esses grânulos contêm substâncias como peroxidase eosinofílica, proteínas catiônicas e a proteína eosinofílica básica maior (MBP na sigla em inglês). A MBP é a principal componente dos grânulos proteicos e tem a capacidade de danificar vários parasitas, bem como células do epitélio respiratório(5-8) Em indivíduos normais, os eosinófilos representam cerca de 3% das células da medula óssea e sua contagem no sangue periférico varia de 50 a 500/ μ l. Os eosinófilos se originam de células precursoras hematopoiéticas na medula óssea que são CD34 positivas, e sua formação é estimulada por citocinas como interleucina-3 (IL3), IL5 e fator estimulador de crescimento granulocítico-macrofágico (GM-CSF). Essas citocinas são liberadas por linfócitos T da medula óssea em resposta a estímulos apropriados. Os eosinófilos são principalmente encontrados nos tecidos do trato gastrintestinal, pulmões e pele, e após ocorrer a migração sangue- tecidual, os eosinófilos não retornam mais à corrente sanguínea. Portanto, o número de eosinófilos nos tecidos pode permanecer alto mesmo quando sua contagem no sangue periférico é baixa(4-9,15,18)

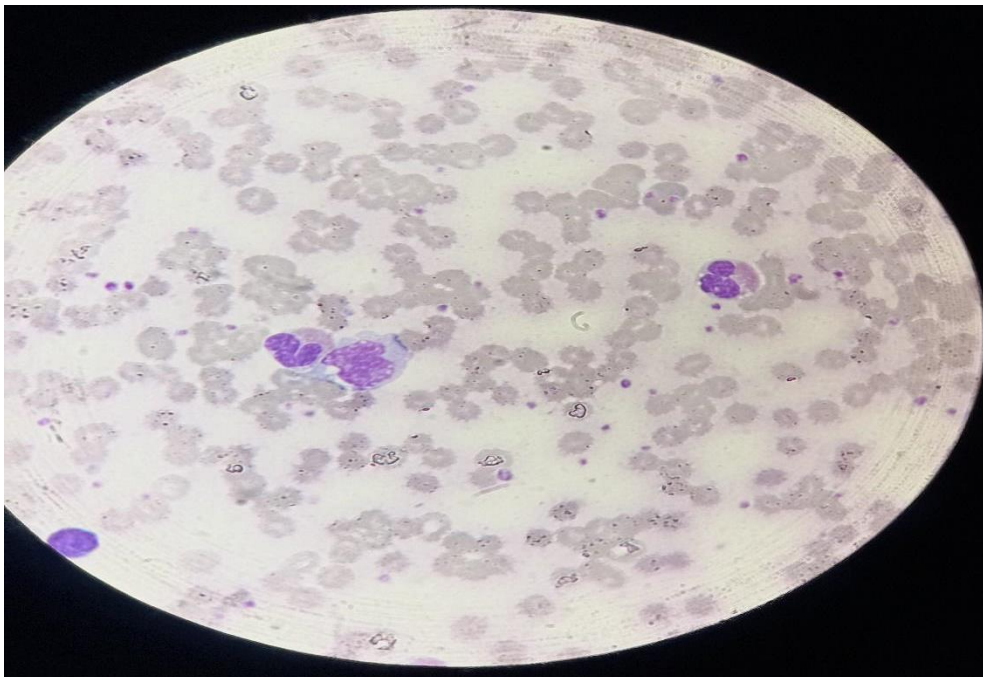
Figura 1: Eosinófilos em microscopia óptica



Fonte: (Lemos, Set. 2023)

A meia-vida dos eosinófilos na circulação é de aproximadamente 18 horas, mas em condições anormais, essa duração pode ser prolongada devido à ação de citocinas que estimulam a atividade dos eosinófilos e aumentam sua segmentação nuclear, como pode ser observado na figura 2, da lâmina de uma paciente diagnosticada com Síndrome Hipereosinofílica Idiopática (4,19)

Figura 2: Eosinófilos da SHE em microscopia óptica, aumento de 100xz



Fonte: Autoria própria, 2023.

Existem dois principais subtipos da síndrome hipereosinofílica clonal: a variante mieloproliferativa e a variante linfoproliferativa. A variante mieloproliferativa geralmente está associada a uma pequena deleção intersticial no cromossomo 4, localizada no gene CHIC2, resultando no gene de fusão FIP1L1/PDGFR α , que possui atividade de tirosina quinase capaz de transformar células hematopoiéticas.(21) Os pacientes com esta variante frequentemente apresentam os seguintes sintomas(1–4,16-24):

- Anemia
- Elevados níveis séricos de vitamina B12
- Eosinófilos hipogranulares ou vacuolizados
- Mielofibrose
- Esplenomegalia
- Trombocitopenia

Além disso, pacientes com o subtipo mieloproliferativo podem desenvolver fibrose endomiocárdica e, raramente, leucemia linfoblástica aguda ou leucemia mieloide aguda. Essa variante é mais comum em pacientes do sexo masculino e pode responder a doses baixas de imatinibe, que é um inibidor da tirosina quinase. Uma pequena proporção dos pacientes com a variante mieloproliferativa da síndrome hipereosinofílica pode apresentar alterações citogenéticas envolvendo o Receptor Beta do Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGFR β), respondendo também aos inibidores da tirosina quinase, como o imatinibe. Outras alterações citogenéticas incluem o rearranjo do gene para o receptor 1 do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR1) ou PCM1-JAK2. Alguns pacientes podem ser diagnosticados com leucemia eosinofílica crônica, caracterizada por um aumento de blastocistos na medula óssea, embora não ultrapasse 20% dos casos(12-14;20-23)

A variante linfoproliferativa está associada a uma população clonal de células T com fenótipo anormal. Os pacientes com esta variante frequentemente apresentam angioedema, anormalidades cutâneas ou ambos, circulação de imunocomplexos e hipergamaglobulinemia, especialmente níveis elevados de IgE. Os pacientes com essa variante, com maior frequência, respondem positivamente ao tratamento com corticoides e, por vezes, podem desenvolver linfoma de células T.(25,26)

Outras variantes da síndrome hipereosinofílica incluem a síndrome de Gleich (caracterizada por eosinofilia cíclica e angioedema), a síndrome hipereosinofílica familiar mapeada no cromossomo 5q31-33, bem como outras síndromes específicas de órgãos. Nas síndromes em que a eosinofilia está restrita a órgãos específicos, a infiltração de eosinófilos ocorre apenas em um órgão específico, como no caso da doença gastrointestinal eosinofílica ou pneumonia eosinofílica crônica. É relevante mencionar que a hiperleucocitose pode ocorrer em pacientes com leucemia eosinofílica, resultando em contagens muito elevadas de

eosinófilos no sangue, que podem formar agregados obstruindo pequenos vasos sanguíneos e levando a isquemia tecidual e microinfartos. Isso pode resultar em manifestações comuns, como hipóxia cerebral ou pulmonar, como encefalopatia, dispneia ou insuficiência respiratória. Mesmo com extensa avaliação, 75% dos pacientes não apresentam etiologia clara e acabam por ser diagnosticados com a classificação idiopática da SHE(1,14,19,23)

DIAGNÓSTICO

Existem variadas possíveis causas para a SHE, e o diagnóstico é um processo complexo que envolve avaliação clínica, exames de sangue, exames de imagem e, em alguns casos, biópsias. Os principais aspectos a serem considerados na investigação são:

- História Clínica: deve-se fazer uma detalhada anamnese perscrutando toda a história médica do paciente, incluindo sintomas atuais e anteriores, determinar a presença de sinais sistêmicos, como febre, perda de peso, sudorese noturna e fadiga, antecedentes familiares e exposições ambientais.
- Exame físico para identificar sinais como inchaço nos gânglios linfáticos, erupções cutâneas, hepatomegalia, esplenomegalia ou outros sintomas relacionados aos órgãos afetados.
- Análises laboratoriais: Os exames de sangue são fundamentais para o diagnóstico. Os principais marcadores a serem avaliados incluem: Contagem absoluta de eosinófilos: Um aumento persistente nos níveis de eosinófilos ao hemograma. Eosinofilia tecidual: Em alguns casos, é necessário realizar biópsias de tecidos afetados para determinar a presença de eosinófilos. Níveis de Imunoglobulina E sérica. Testes de função hepática e renal para avaliar qualquer dano a esses órgãos.
- Exames de imagem, como radiografias de tórax, ultrassonografia abdominal ou ressonância magnética (RM), podem ser realizados para avaliar a extensão do envolvimento de órgãos internos.
- Testes Genéticos/ Moleculares
- Exclusão de Outras Condições

O diagnóstico preciso da SHE pode ser um desafio devido à sua natureza complexa e heterogênea. É essencial que o diagnóstico seja feito por um médico especializado em hematologia ou imunologia clínica, pois o tratamento pode variar dependendo da causa subjacente(1-5,18,26)

TRATAMENTO

Em pacientes com uma contagem inicial de eosinófilos superior a 100.000 células/mm³, a presença de sinais como leucocitose ou complicações graves em órgãos-alvo, como o coração, indica a necessidade de tratamento de emergência. Inicialmente, esse tratamento envolve o uso de doses elevadas de glicocorticoides. Em casos menos extremos, a abordagem terapêutica pode ser com prednisona, na dose de 1 mg/kg, administrada por via oral. Outros casos podem ser submetidos à terapia endovenosa com metilprednisolona, administrado por via intravenosa ao longo de 3 dias. Normalmente, observa-se uma redução de mais de 50% nos níveis de eosinófilos em 24 horas após o início do tratamento. Quando a resposta não é satisfatória, alternativas incluem a utilização de imatinibe, e agentes quimioterápicos como a hidroxauréia, vincristina, etoposide, ciclosporina A e interferon-alfa. O imatinibe é frequentemente a escolha preferencial, especialmente para pacientes com a mutação FIP1L1-PDGFR(14-19,21-24)

É importante notar que, embora a taxa de sobrevivência em 3 anos tenha sido inicialmente baixa (12%) em séries de casos iniciais, houve uma melhoria significativa no prognóstico nas séries subsequentes, com uma taxa de sobrevivência de aproximadamente 70% em 10 anos(2,17,26).

Atualmente, a ausência de ensaios padronizados e precisos que possam confirmar se a eosinofilia é resultado da liberação inequivocamente de citocinas in vivo, representa um desafio. Além disso, identificar mutações causais distintas da fusão gênica FIP1L1/PDGFR também se mostra uma tarefa complexa. Compreender adequadamente a fisiopatologia molecular da doença levou à classificação de suas diferentes variantes, o que possibilita um direcionamento mais preciso no que diz respeito ao diagnóstico e ao tratamento, permitindo o uso de terapias específicas para cada subtipo. Apesar dos avanços consideráveis na compreensão da patogênese, o conhecimento atual ainda não é suficiente para elaborar uma nova e abrangente definição etiológica. Avanços na compreensão da biologia molecular dessa condição têm o potencial de resultar em benefícios clínicos diretos e melhorias no prognóstico para pacientes que anteriormente tinham poucas opções de tratamento. Portanto, é esperado que ocorram mudanças substanciais nas abordagens de tratamento da síndrome hipereosinofílica nos próximos anos à medida que avança os estudos moleculares (5,9-18,25-27)

CONCLUSÃO

Este estudo ressalta a importância da pesquisa molecular para identificar translocações e alterações potenciais relacionadas à síndrome hipereosinofílica. Isso é fundamental para a determinação de prognósticos mais precisos e o desenvolvimento de terapias alternativas visando a cura dos pacientes. Além disso, enfatiza a necessidade de conscientizar os profissionais envolvidos no diagnóstico e tratamento de doenças hematológicas sobre essa patologia rara, que apresenta sintomas inespecíficos e é desafiadora de diagnosticar. Destaca-se também a importância da avaliação rigorosa de eosinofílias persistentes para evitar danos irreversíveis nos tecidos e a subsequente deterioração da qualidade de vida dos pacientes.

RESUMO

A síndrome hipereosinofílica é caracterizada por uma contagem elevada de eosinófilos no sangue que persiste por pelo menos 6 meses, não relacionada a causas parasitárias, alérgicas ou outras condições secundárias. Esta condição pode causar danos e disfunção em diversos órgãos, sendo potencialmente grave. Os órgãos mais comumente afetados incluem coração, pulmões, baço, pele e sistema nervoso. O envolvimento cardíaco, em particular, pode levar a complicações sérias e até morte. Para diagnosticar e avaliar o envolvimento de órgãos, é necessário realizar testes adicionais, tais como: exames de enzimas hepáticas, níveis de creatinoquinase, creatinina e troponina; ECG e eletrocardiograma; testes de função pulmonar; e exames de imagem como TC do tórax, abdome e pelve. O exame da medula óssea, com testes citogenéticos, também é fundamental para identificar a causa subjacente da síndrome. O tratamento depende da gravidade da eosinofilia e da presença de lesões em órgãos. Em casos graves ou quando há danos em órgãos, os corticoides são administrados. Em subtipos associados a diferentes anomalias cromossômicas, a terapia com inibidores da tirosina quinase, como o imatinibe em baixas doses, pode ser benéfica.

Abstract

Hypereosinophilic syndrome is characterized by a high eosinophil count in the blood that persists for at least 6 months, unrelated to parasitic, allergic, or other secondary causes. This condition can cause damage and dysfunction in various organs and can be potentially serious. The most commonly affected organs include the heart, lungs, spleen, skin, and nervous system. Cardiac involvement, in particular, can lead to serious complications and even death. To diagnose and assess organ involvement, additional tests are necessary, such as liver enzyme tests, creatine kinase levels, creatinine, and troponin levels; ECG and electrocardiogram; pulmonary function tests; and imaging studies such as chest, abdominal, and pelvic CT scans. Bone marrow examination with cytogenetic tests is also crucial for identifying the underlying cause of the syndrome. Treatment depends on the severity of eosinophilia and the presence of organ damage. In severe cases or when organ damage is present, corticosteroids are administered. In subtypes associated with different chromosomal abnormalities, tyrosine kinase inhibitor therapy, such as low-dose imatinib, may be beneficial.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Síndrome hipereosinofílica: (Síndrome hipereosinofílica idiopática) [Internet]. Wilmot Cancer Institute, University of Rochester Medical Center: Jane Liesveld , MD, James P.; 2020 FEV. Síndrome hipereosinofílica; [cited 2023 Sep 1]; Available from: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/hematologia-e-oncologia/dist%C3%BArbios-eosinof%C3%ADlicos/s%C3%ADndrome-hipereosinof%C3%ADlica>
2. Síndrome hipereosinofílica [Internet]. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP: Neto, R.A.B; 2019 JUL. Síndrome hipereosinofílica; [cited 2023 Sep 1]; Available from: [https://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/7746/sindrome_hipereosinofilica.htm#:~:text=As%20s%C3%ADndromes%20hipereosinof%C3%ADlicas%20\(SHEs\)%20s%C3%A3o,causar%20dano%20a%20m%C3%BAltiplos%20%C3%B3rg%C3%A3os.](https://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/7746/sindrome_hipereosinofilica.htm#:~:text=As%20s%C3%ADndromes%20hipereosinof%C3%ADlicas%20(SHEs)%20s%C3%A3o,causar%20dano%20a%20m%C3%BAltiplos%20%C3%B3rg%C3%A3os.)
3. Eosinofilia: Quando se Preocupar? [Internet]. [SP]: Brunetto, M.; 2022 FEV. Eosinofilia: Quando se Preocupar?; [cited 2023 Sep 1]; Available from: <https://drmarcelbrunetto.com.br/eosinofilia-quando-se-preocupar/#:~:text=A%20eosinofilia%20pode%20ser%20causada,sangue%20ou%20em%20diferentes%20tecidos.>
4. Chauffaille M de LLF. Eosinofilia reacional, leucemia eosinofílica crônica e síndrome hipereosinofílica idiopática. Rev Bras Hematol Hemoter [Internet]. 2010;32(5):395–401. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010000500013>
5. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield HJ, et al: Hypereosinophilic syndromes: A multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. J Allergy Clin Immunol 124:1319–1325, 2009.
6. Apperley JF, Gardembas M, Melo JV, et al: Response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloproliferative diseases with rearrangements of the platelet-derived growth factor receptor beta. N Engl J Med 347:481–487, 2002.
7. Shomali W, Gotlib J : World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 97:129–148, 2022.
8. Rochester CL. 09:33.She eosinophilic pneumonias in Fishmans Pulmonary Diseases 2015.

9. Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:607.
 10. Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood* 2015; 126:1069.
 11. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. The hypereosinophilic syndrome revisited. *Annu Rev Med* 2003; 54:169.
 12. Abinadera P.B.M., et al. SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICA E SUAS REPERCUSSÕES: RELATO DE CASO. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* i. 2020 Nov 01;Vol. 42.
 13. L. Guedes, M.G. Cliquet. SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICA POR LEUCEMIA EOSINOFÍLICA CRÔNICA: RELATO DE CASO. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* i. 2020 Nov 01;Vol. 42.
 14. 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* [Internet]. 2013Apr;100(4):e43–6. Available from: <https://doi.org/10.5935/abc.20130081>
 15. Eosinófilo: Atlas de Hematologia UFG [Internet]. Goiania: Universidade Federal do Goias; 2023 SET. Eosinófilo; [cited 2023 Sep 1]; Available from: <https://hematologia.farmacia.ufg.br/p/7059-eosinofilo>
 16. Eosinófilos: o que são e por que estão altos ou baixos [Internet]. *Tua saúde*: Marcela Lemos; 2023 FEV. Eosinófilo; [cited 2023 Sep 1]; Available from: <https://www.tuasaude.com/eosinofilos/>.
 17. SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICA: RELATO DE CASO. *OPEN JOURNAL SYSTEMS*. 2014 out; *Rev. Med. UFPR* 1(3):115-117
 18. Silva J.P.A. Caracterização Genético-Molecular Das Neoplasias Mieloproliferativas Crônicas BCR-ABL Negativas [Tese De Doutorado]. Rio De Janeiro: Instituto Nacional Do Câncer; 2014. 145 P.
 19. Simon HU, Rothenberg ME, Bochner BS. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):45-49. doi:10.1016/j.jaci.2010.04.028
- Diretrizes Clínicas:

20. Klion AD, Ackerman SJ, Bochner BS. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6):1292-1302. doi:10.1016/j.jaci.2006.01.043

Livro de Medicina:

21. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill Education; 2018. (Capítulo sobre Síndrome Hipereosinofílica).

Site da Clínica Mayo:

22. "Hypereosinophilic Syndrome." Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hypereosinophilic-syndrome/symptoms-causes/syc-20352133>

23. "Hypereosinophilic Syndrome." National Institutes of Health. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/10503/hypereosinophilic-syndrome>

24. Zerbini MCN, Soares FA, Velloso EDRP, Chauffaille M de LLF, Paes RP. Classificação da Organização Mundial da Saúde para os tumores dos tecidos hematopoético e linfóide, 4ª edição, 2008: principais modificações introduzidas em relação à 3ª edição, 2001. *Rev Assoc Med Bras [Internet]*. 2011Jan;57(1):6–73. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302011000100019>

25. Arruda MMAS, Sandes AF, Borges NM, Chauffaille M de LLF. Leucemia eosinofílica crônica com expressão do rearranjo FIP1L1-PDGFR α : relato de caso e revisão da literatura. *Rev Bras Hematol Hemoter [Internet]*. 2010;32(2):177–80. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000038>

26. Campos LEM, Pereira LFF. Eosinofilia pulmonar. *J bras pneumol [Internet]*. 2009Jun;35(6):561–73. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009000600010>

27. Scola RH, Trentin AP, Fabiani G, Mücke D, Werneck LC. Neuropatia periférica e miosite na síndrome hipereosinofílica idiopática: relato de caso. *Arq Neuro-Psiquiatr [Internet]*. 2004Mar;62(1):150–3. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2004000100027>