

# ESOFAGITE EOSINOFÍLICA

## Diversidade de Expressão Clínica em Idade Pediátrica

Ana Luísa RODRIGUES, Ana Maria PALHA, Ana Isabel LOPES

### RESUMO

A esofagite eosinofílica (EE) é uma entidade anatomo-clínica emergente cuja incidência parece estar a aumentar tanto na criança como no adulto, caracterizada por um processo imuno-inflamatório crónico do esófago. A sua etiopatogénese permanece ainda em grande parte por elucidar, admitindo-se um provável componente imuno-alérgico subjacente envolvendo uma resposta imunológica predominantemente de tipo Th2.

A sua história natural caracteriza-se por um perfil evolutivo crónico, com sintomas persistentes ou recorrentes, exibindo uma diversidade de manifestações clínicas na criança pequena (intolerância, dificuldades alimentares ou vômitos) e no adolescente e adulto (disfagia e impacto alimentar). O diagnóstico fundamenta-se em critérios clínicos e histológicos, incluindo como requisitos indispensáveis a presença de um número de eosinófilos superior a 15 por campo de grande ampliação, em biopsias da mucosa esofágica obtidas a diversos níveis e a exclusão outras entidades como a doença de refluxo gastro-esofágico (DRGE). A abordagem terapêutica actualmente preconizada baseia-se na eliminação dos alérgenos eventualmente implicados e no tratamento farmacológico com corticóides, preferencialmente por via tópica (deglutidos). Descrevem-se dois casos clínicos (criança pequena e adolescente) paradigmáticos da variabilidade da expressão clínica e perfil evolutivo da EE no grupo etário pediátrico. Comentam-se as principais particularidades e dificuldades inerentes ao seu diagnóstico e seguimento, integrando uma breve síntese do estado actual do conhecimento relativamente a esta entidade.

### SUMMARY

#### EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS Clinical Expression at Pediatric Age

Eosinophilic esophagitis is an emerging chronic oesophageal inflammatory disease, increasingly recognized both in children and in adults. It is presently accepted that this entity has a chronic course with persistent or relapsing symptoms and a wide range of clinical manifestations at different age groups: in children it is responsible for feeding disorders, vomiting or abdominal pain; in teenagers and adults it causes dysphagia and oesophageal food impaction.

The etiopathogenesis of eosinophilic esophagitis has not been yet well established, but immuno-allergic mechanisms associated with a Th2 immune response have been proposed. Diagnosis is based both on clinical and histological grounds, requiring that oesophageal mucosal biopsy specimens obtained from different oesophageal locations contain more than 15 intraepithelial eosinophils per high power field and the exclusion of gastroesophageal reflux disease. Currently proposed effective treatments rely on eviction of putative allergens through dietary exclusion and on treatment with swallowed steroids.

We describe two cases (a young child and a teenager) illustrative of the clinical spectrum and course variability of eosinophilic esophagitis at pediatric age. A brief review of current knowledge concerning this puzzling clinical entity is presented, emphasizing specific diagnostic dilemmas and questions concerning its long-term follow-up.

A.N., C.S., F.G., A.J.F., A.M.,  
C.L., C.R.C.: Serviço de Pneumologia. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.

© 2011 CELOM

## INTRODUÇÃO

Ao longo da última década, um número considerável de publicações admitiu a existência de uma *nova* doença em indivíduos com Refluxo Gastro-Esofágico (RGE) refractário ao tratamento convencional e associado à presença de um denso infiltrado eosinofílico na mucosa do esófago.

De facto, a primeira referência a significativa infiltração eosinofílica do epitélio esofágico, data de 1977, reportando-se a um indivíduo adulto, com disfagia e sem doença do refluxo gastro-esofágico (DRGE) documentada<sup>1</sup>.

Na década de 80, alguns trabalhos de referência haviam associado consistentemente a presença de infiltração eosinofílica no epitélio esofágico a DRGE, tendo sido a presença de eosinófilos no esófago considerada como patognomónica até recentemente.

Contudo, na década de 90, evidência posterior descrevendo a presença de densos infiltrados eosinofílicos ( $\geq 15$ -20 eosinófilos/campo de grande ampliação) em crianças com resposta eficaz à instituição de uma dieta elementar baseada numa fórmula de aminoácidos<sup>2</sup> e à terapêutica com corticoesteróides orais<sup>3,4</sup>, viria a por em causa o consenso até então aceite, sugerindo pela primeira vez uma etiologia alérgica.

Subsequentemente, *Steiner* et al<sup>5</sup> demonstraram existir uma correlação inversa entre a contagem de eosinófilos epiteliais e o índice de refluxo. Admitiu-se então que o RGE poderia não constituir a única etiologia de todos os casos graves de esofagite com infiltrado eosinofílico, tendo sido então propostas várias definições e designações para esta entidade: Esofagite Eosinofílica (EE), Esofagite Eosinofílica Primária, Esofagite Eosinofílica Alérgica e Esofagite Eosinofílica Idiopática<sup>1</sup>.

Desde então, tem-se assistido a uma rápida evolução do conhecimento relativamente a esta entidade clínica emergente, com a publicação crescente de estudos clínicos (*casos clínicos* e *séries*), tanto relativamente à criança como ao adulto. Persistem no entanto ainda por elucidar aspectos fundamentais, designadamente quanto à sua etiopatogénese, história natural, espectro clínico e evolução a longo termo.

Os primeiros estudos sobre EE abordavam maioritariamente casos pediátricos, pensando-se ser uma entidade pouco comum no adulto. Actualmente, é evidente a grande frequência da sua ocorrência igualmente no indivíduo adulto, muito provavelmente pelo maior número de biopsias realizadas a vários níveis do esófago, em doentes com disfagia<sup>6,7</sup>.

Até recentemente, haviam sido reportados cerca de 1000 casos pediátricos e 250 casos em adultos com EE<sup>1,6-8</sup> (*case-reports*, *case series*, *trials*). Sendo ainda escassa a informação epidemiológica fidedigna sobre EE (na sua maioria de natureza retrospectiva), é interessante salientar que a doença foi descrita em todos os continentes excepto

em África, não existindo contudo elementos suficientes para documentar variações geográficas de prevalência e incidência<sup>1</sup>. De facto, esta entidade tem sido descrita em diversos contextos étnico-geográficos, incluindo caucasianos, latinos, afro-americanos e asiáticos, não tendo ainda sido estudada a sua distribuição em função do padrão socioeconómico<sup>1</sup>. Até recentemente, apenas um estudo prospectivo sobre a história natural da EE havia sido publicado<sup>9</sup>. Por outro lado, no único estudo de base populacional publicado até à data, o qual foi baseado numa amostra seleccionada ao acaso de 1000 indivíduos adultos Suecos com ou sem sintomas esofágicos, foi identificada uma prevalência de EE de 1%.<sup>10</sup>. Outros estudos têm procurado avaliar a incidência e a prevalência da EE. *Straumann e Simon*<sup>11</sup>, na Suíça, documentaram o aumento da prevalência da EE de 2/100 000 para 23/100 000 habitantes durante um período de 15 anos (1989-2004), verificando ainda uma incidência anual média de 1,48 casos/100 000 habitantes. Noel et al<sup>12</sup> identificaram um aumento de 4 vezes na prevalência da EE em crianças no Oeste dos EUA durante o período de 2000 a 2003; constataram ainda uma incidência anual de um caso/10 000 crianças, a qual se manteve constante ao longo dos quatro anos de estudo. Surpreendentemente, neste contexto geográfico, estes dados sugerem uma incidência de EE pediátrica superior à incidência de doença inflamatória intestinal em idade pediátrica. Permanece por esclarecer se este aumento na frequência de diagnóstico representa apenas um verdadeiro aumento de incidência ou se reflecte igualmente uma maior atenção médica para esta patologia.

Na maior parte dos estudos, o sexo masculino é referido como o mais afectado, independentemente do grupo etário, desconhecendo-se actualmente a razão desta ocorrência<sup>1,6,8</sup>. De facto, num total de 323 doentes adultos (13 estudos), 76% eram do sexo masculino com uma idade média de apresentação de 38 anos (variação 14 - 89 anos)<sup>1,9</sup>. Paralelamente, num total de 754 doentes pediátricos (16 estudos), 66% eram do sexo masculino, com uma idade média de 8,6 anos (variação 0,5 - 21,1 anos)<sup>1</sup>.

Relativamente à história natural, a evidência actualmente disponível sugere tratar-se de uma doença crónica com sintomas persistentes ou recorrentes e com inflamação eosinofílica permanente, na ausência de terapêutica específica. Na criança, admite-se que a EE possa resolver espontaneamente, pelo menos durante um período de tempo limitado<sup>13</sup> ou alternativamente manter-se sintomática até à idade adulta; a proporção relativa destas ocorrências é, no entanto, desconhecida.

A EE é actualmente reconhecida como uma entidade nosológica de natureza inflamatória, limitada ao esófago e caracterizando-se por<sup>1</sup>:

a) sintomas como: disfagia e impacto alimentar em adultos; intolerância alimentar, vômitos e dor abdominal em crianças;

b) presença de um número  $\geq 15$  eosinófilos intraepiteliais/ campo de grande ampliação (CGA) em uma ou mais biópsias da mucosa esofágica;

c) exclusão de patologias com características clínicas, endoscópicas e histológicas semelhantes, como é o caso da DRGE, baseada em pHmetria normal e resposta negativa à terapêutica com inibidores da bomba de prótons (IBP).

A inflamação eosinofílica crónica característica da EE leva a uma remodelação irreversível do esófago, muito provavelmente responsável pelas complicações da doença: estenose esofágica e esófago de pequeno calibre, com impacto alimentar subsequente<sup>1,9</sup>. Desconhece-se se existirão outras sequelas a longo prazo, tendo sido descrita fibrostenose esofágica na doença avançada<sup>14</sup>. Permanecem igualmente por elucidar o potencial evolutivo e os factores preditivos do desenvolvimento de complicações. Em todo o caso, esta doença não se caracteriza por ulceração da mucosa, não tendo sido descrita metaplasia esofágica em doentes com doença grave/avançada, pelo que o adenocarcinoma do esófago não parece fazer parte do espectro das complicações associadas à EE<sup>1</sup>.

Um grande número de estudos tem posto em evidência a associação entre EE e atopia, traduzindo-se por história pessoal ou familiar de asma, rinite alérgica, dermatite atópica, hipersensibilidade a fármacos/alimentos/pneumoalergénios, eosinofilia periférica ou níveis elevados de IgE séricas<sup>15</sup>.

Neste contexto tem sido reportada uma sensibilidade a pneumoalergénios / alérgenos alimentares em 30%-60% dos adultos com EE<sup>6</sup> e em 50%-80% das crianças com EE<sup>8</sup>, sendo a alergia alimentar mais frequente na criança e a alergia a pneumoalergénios mais comum no adulto, com possibilidade de exacerbação dos sintomas no período de polinização<sup>15</sup>.

Perante esta evidência têm sido propostos mecanismos alérgicos e imunológicos na etiopatogénese da EE, envolvendo tanto reacções IgE-mediadas como não IgE-mediadas<sup>15</sup>. Dois possíveis mecanismos de sensibilização antigénica na EE foram propostos<sup>6,15</sup>: a sensibilização esofágica inicial a antígenos alimentares, resultando em EE após re-exposição ao mesmo antígeno; a sensibilização brônquica inicial seguida de re-exposição esofágica e subsequente EE.

Durante a última década, vários estudos envolvendo a mucosa esofágica, vieram evidenciar que, contrariamente ao paradigma até recentemente dominante, o esófago é um órgão imunologicamente activo, tendo sido demonstrada a activação de vários tipos celulares (células de Langerhans, linfócitos T, eosinófilos, mastócitos e plasmócitos)<sup>15</sup>. Neste contexto, atendendo ao facto de a mucosa esofágica ser normalmente desprovida de eosinófilos, a sua presença, em qualquer número, tem significado patológico, como sucede nos casos de DRGE, infecção, doença de Crohn, vasculites, conectivites, alergia alimentar ou outras condições

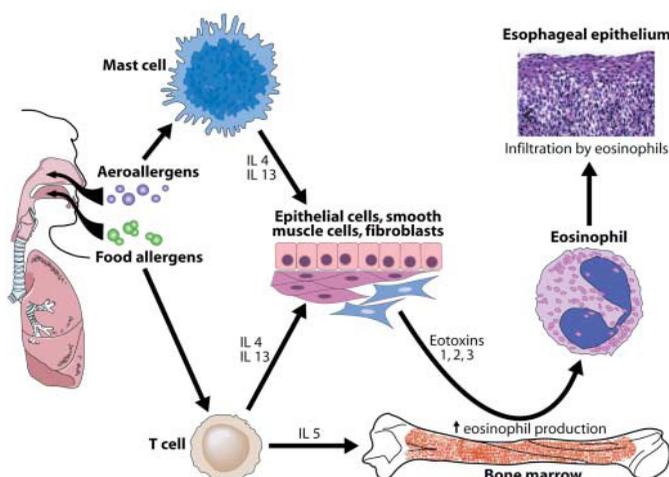


Fig. 1 – Etiopatogénese proposta na EE (Lucendo AJ et al)

frequentemente associadas a eosinofilia periférica<sup>15</sup>.

Os mediadores inflamatórios sinérgicamente responsáveis pela activação e recrutamento dos eosinófilos para o esófago são: IL-4, IL-5, IL-13, eotaxina-1, eotaxina-2 e eotaxina-3, tendo sido inequivocamente demonstrada a sua maior expressão local em doentes com EE, comparativamente com indivíduos saudáveis ou com outra patologia inflamatória do esófago<sup>16,17</sup>. (figura 1)

Admite-se que em indivíduos sensibilizados, a exposição ao alérgeno determine a activação de células T helper tipo 2 (Th2) com libertação das citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, as quais estimulam a proliferação, diferenciação e activação eosinofílica ao nível da medula óssea e provocam um aumento dos eosinófilos circulantes<sup>15,16</sup>. Por outro lado, as eotaxinas, uma subfamília de quimocinas, actuam como potentes quimo-atractores específicos de eosinófilos para o receptor de quimocina (CCR3), permitindo o recrutamento de eosinófilos para o epitélio esofágico e a sua acumulação no esófago<sup>15,17</sup>. A relevância do papel dos eosinófilos neste processo imunopatológico, é também reforçada pelo facto de a densidade do seu infiltrado presente no epitélio esofágico ser directamente proporcional à severidade das alterações endoscópicas e histológicas<sup>19</sup>. Todas estas moléculas contribuem ainda para a desgranulação dos eosinófilos, com libertação de proteínas citotóxicas (Major Basic Protein - MBP, Proteína Catiónica dos Eosinófilos, Neurotoxina Derivada dos Eosinófilos) e mediadores lipídicos (Factor de Activação Plaquetar, Leucotrieno C4) causadores de lesão tecidual, edema e inflamação crónica, com subsequente fibrose a longo prazo<sup>14,20</sup>. Estes eventos inflamatórios poderão condicionar o desenvolvimento de alterações estruturais e funcionais a nível esofágico, culminando nas manifestações clínicas da EE. A MBP é uma potente agonista dos receptores muscarínicos M2, responsáveis pela contracção do músculo liso, o que poderá explicar a disfagia e impacto alimentar da EE, com analogia à broncoconstricção na asma<sup>5,6,15,16</sup>.

Admite-se que as células T desempenhem também um

papel central na etiopatogénese da EE, havendo evidência de que esta patologia se associa a uma resposta imune mediada por células T helper tipo 2, nomeadamente linfócitos T helper CD4<sup>+</sup>1,15-17, como anteriormente referido. Tem sido igualmente documentado um aumento do número de mastócitos na mucosa esofágica no decurso da EE e em indivíduos sensibilizados, foi reportada desgranulação mastocitária IgE-mediada, após exposição ao alergénio, com libertação de histamina e produção de quimocinas e quimo-atractores específicos de eosinófilos, induzindo acumulação destes no epitélio<sup>6,15</sup>. Curiosamente, o número de células inflamatórias nas mucosas gástrica e duodenal é igual em indivíduos com EE e saudáveis<sup>15</sup>, o que sugere que o processo inflamatório da EE se restringe ao esófago.

Não foi ainda estabelecida uma teoria etiopatogénica unificadora da EE, propondo-se a interacção entre factores ambientais e predisposição genética. Neste contexto, demonstrou-se recentemente o aumento da expressão local (50 a 100 vezes) do gene da eotaxina-3 em pacientes com EE, comparativamente a indivíduos saudáveis, tendo sido por outro lado associado um polimorfismo (SNP) desse mesmo gene (+2496T>G,rs2302009) a maior susceptibilidade para a EE<sup>15,19</sup>. Apesar de o processo inflamatório final da EE ser comum nos diferentes indivíduos, a cascata e sequência de activação de mediadores inflamatórios intervenientes poderá não ser idêntica em todos os casos, constituindo as alterações morfológicas e funcionais da EE a consequência da convergência final das diferentes formas de activação da inflamação.

A relevância clínica desta entidade nosológica emergente e provavelmente ainda subdiagnosticada, justificou a apresentação de dois casos pediátricos (criança pequena e adolescente), ilustrativos da diversidade da apresentação clínica da EE, dos seus dilemas clínicos e do seu perfil evolutivo após instituição da terapêutica actualmente preconizada.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Adolescente de 14 anos, do sexo masculino, que iniciou quadro de engasgamento e impacto alimentar para alimentos sólidos, cerca dos 3 anos de idade, aquando da introdução de alimentos mais consistentes na dieta (carne). A frequência destes episódios aumentou de uma para três vezes/mês com a ingestão de outros alimentos sólidos e semi-sólidos (batata frita, iogurte). Apesar da resolução espontânea, estes episódios motivaram várias idas ao serviço de urgência, sendo interpretados como amigdalites ou como episódios de somatização, não tendo sido então efectuada qualquer investigação.

Aos sete anos de idade ocorreu um episódio de maior gravidade, caracterizado por engasgamento e impacto

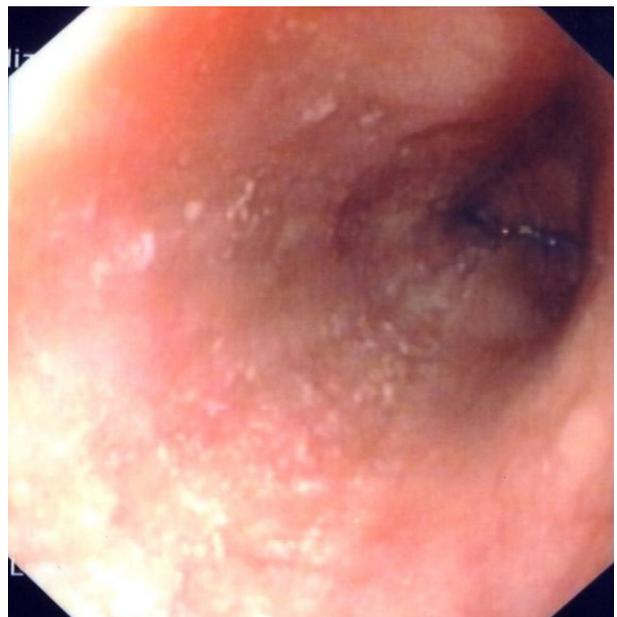


Fig. 2 - Imagem da primeira EDA do adolescente (caso 1): mucosa esofágica com faixas de hiperémia longitudinal e pequenas saliências microneodulares esbranquiçadas

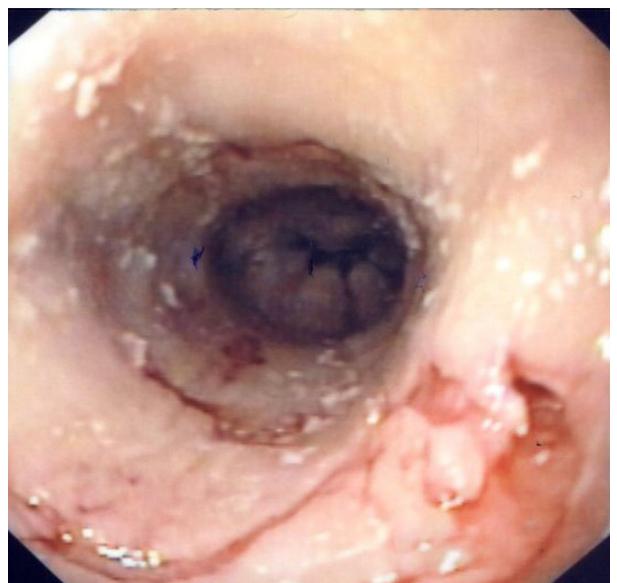


Fig. 3 - Imagem da segunda EDA do adolescente (caso 1): mucosa esofágica edemaciada, de superfície irregular, friável e descolável, recoberta por saliências microneodulares esbranquiçadas dispersas; erosões superficiais da mucosa nos locais de biópsia

alimentar associados a sialorreia, dificuldade respiratória e cianose facial, o qual resolveu espontaneamente com a deglutição do alimento. Desde então, o doente aprendeu a evitar estes episódios, mastigando bem os alimentos.

O doente negava disfagia, dor abdominal ou torácica, dispepsia, pirose, regurgitação, vómitos, alteração do trânsito intestinal, bem como sintomatologia do foro respiratório, designadamente tosse ou sibilância. Existiam

antecedentes familiares (mãe) de rinite alérgica, tendo o jovem igualmente antecedentes de sinusite e rinite alérgica a pó/ácaros, sendo habitualmente medicado com Cetirizina per os (Zyrtec®) e Mometasona via nasal (Nasomet®) durante as crises alérgicas. Desconhecem-se alergias alimentares.

Aos 14 anos, o doente recorreu ao serviço de urgência do Hospital da sua área por novos episódios de disfagia e impacto alimentar para alimentos sólidos, associados a sialorreia e a perda ponderal de 4 Kg numa semana, o que motivou referência e internamento numa Unidade de Gastroenterologia Pediátrica. O impacto alimentar reverteu com ortostatismo e manobras posturais, tendo a disfagia melhorado apenas após realização de endoscopia digestiva alta (EDA). Não era referida outra sintomatologia, sendo o exame físico normal. Foi então colocada a hipótese diagnóstica de EE como mais provável, tendo sido realizada investigação etiológica em conformidade.

A primeira EDA realizada (figura 2) revelou ao nível da mucosa esofágica a presença de faixas de hiperémia com estriação longitudinal associada a pequenas pápulas de tipo micronodular, esbranquiçadas, com distribuição ao longo de todo o corpo esofágico de forma descontínua, não se observando alterações valorizáveis ao nível da mucosa gastroduodenal. Histologicamente, ao nível das biopsias esofágicas (obtidas a vários níveis), identificou-se a presença de eosinófilos (não tendo sido quantificada nesta primeira avaliação). No entanto, apesar da suspeição clínica de EE, estes achados histológicos foram inicialmente interpretados como *ligeiros sinais de esofagite, eventualmente relacionados com RGE*, não tendo sido valorizados como sugestivos de esofagite eosinofílica. Os exames histopatológicos da mucosa gastroduodenal não evidenciaram alterações significativas. A investigação alergológica revelou aumento dos valores de IgE sérica total (177 kU/L – valor referência <85) e IgE sérica específica para *Lolium perene* (26.7 kU/L – classe 4), *Poa pratensis* (30.4 kU/L – classe 4), com negatividade para os restantes pneumoalergénios e alergénios alimentares. Os *prick test* dirigidos especificamente para ovo, leite, amendoins, noz e frutas foram negativos. Não se documentou eosinofilia periférica.

Neste contexto, o doente teve alta assintomático (melhoria após realização de endoscopia), com indicação para manter a sua medicação habitual (cetirizina e mometasona) e iniciar terapêutica com omeprazol (20 mg, po, id), sendo referenciado para a consulta de Gastroenterologia Pediátrica, aguardando o resultado do exame histológico e investigação adicional em curso. O estudo contrastado esófago-gastroduodenal foi normal, tendo a phmetria evidenciado ausência de RGE significativo. Nos dois meses subsequentes, sob terapêutica com omeprazol, o doente não apresentou episódios de impacto/disfagia nem outra sintomatologia do foro

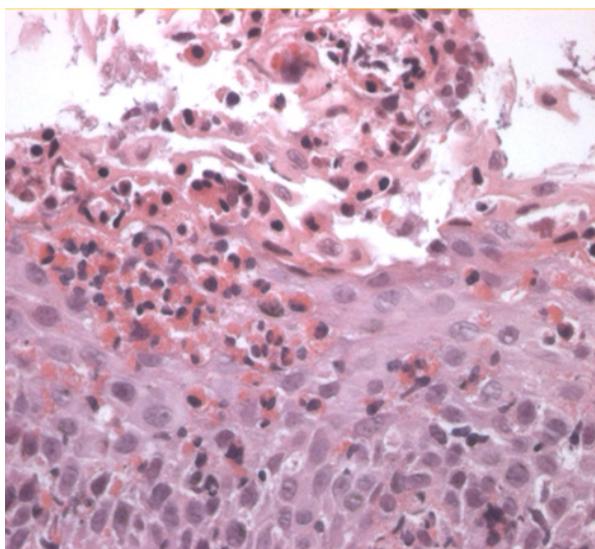


Fig. 4 – exame histológico de biópsia esofágica: denso infiltrado eosinofílico do epitélio esofágico, típico da EE (HE x100)

gastrointestinal. Foi realizada segunda EDA, dois meses após a primeira, na qual se constatou um agravamento das alterações da mucosa esofágica, a qual se apresentava edemaciada, irregular, friável e descolável, recoberta por pequenas pápulas esbranquiçadas dispersas, poupando o esófago distal e com faixas longitudinais de hiperémia no esófago proximal, um padrão endoscópico muito sugestivo de EE (figura 3).

Este diagnóstico viria a ser confirmado histologicamente, mediante a identificação de um número elevado de eosinófilos na mucosa esofágica *com mais de 20 eosinófilos/campo de grande ampliação em algumas áreas* (figura 4), excluindo com probabilidade outros potenciais diagnósticos, como DRGE e candidíase esofágica.

Atendendo à ausência de evidência de DRGE documentado phmetricamente, em estudo radiológico e endoscopia, decidiu-se suspender a terapêutica com omeprazol, após um período de dois meses. Uma vez reunidos critérios diagnósticos compatíveis com EE, foi então iniciada terapêutica com fluticasona deglutida (750µg/dia), a qual foi mantida até à realização da terceira EDA, cerca de nove meses após, a qual evidenciou melhoria clínica e histológica, embora com persistência de infiltrado eosinofílico ligeiro a moderado. Desde então o doente tem-se mantido totalmente assintomático cumprindo o plano terapêutico referido e aguardando a realização de endoscopia de controlo.

## Caso 2

Criança de cinco anos, do sexo feminino, que manifestou desde o primeiro ano de vida, vómitos alimentares pós-prandiais precoces e tardios, para todo o tipo de alimentos, com uma frequência diária e com repercussão ponderal – cruzamento de percentis de peso do

P75 (1M) para o P5-P10 (actual), mantendo o percentil de altura entre o P25 e o P50. Por volta dos três anos, a criança começou a referir dor abdominal com localização epigástrica precedendo os vômitos, associada a anorexia não selectiva. Negava disfagia, impacto alimentar, dor retrosternal ou alteração do trânsito intestinal, bem como sintomatologia do foro respiratório, como tosse, sibilância ou dificuldade respiratória. Destacava-se história familiar de rinite alérgica (pai) e asma (mãe), sem história pessoal de atopia. Não existia qualquer outra sintomatologia de órgão ou sistema, sendo o exame objectivo normal, com excepção do atraso ponderal já referido (peso no P5- P10 aos quatro anos).

Por persistência da sintomatologia, aos quatro anos (Dezembro 2007) a criança foi encaminhada para a Consulta de Gastroenterologia Pediátrica. Foi excluída a presença de RGE ácido (phmetria), tendo o estudo radiológico esofagogastroduodenal sido normal. A avaliação no plano alergológico demonstrou valores de IgE sérica total e IgE específicas para pneumoalergéneos e alergéneos alimentares dentro da normalidade ou negativos, respectivamente, não existindo evidência de eosinofilia periférica. A primeira EDA revelou a presença de faixas de hiperémia longitudinal e padrão de irregularidade difusa ao nível dos 2/3 inferiores do esófago (figura 5). O exame histológico das biópsias (esófago a diversos níveis, antro e corpo gástricos, duodeno) identificou esofagite moderada e número apreciável de eosinófilos no epitélio esofágico, com distribuição difusa embora mais numerosos distalmente, sem alterações ao nível da mucosa gastroduodenal; estes aspectos foram considerados compatíveis com o diagnóstico de EE.

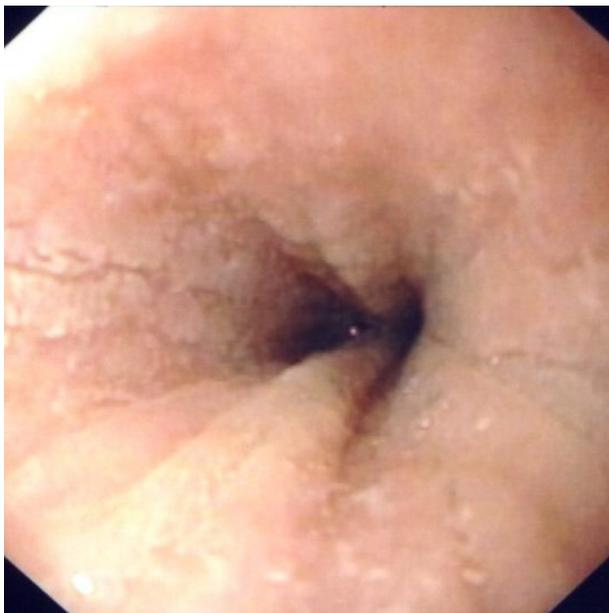


Fig. 5 - Imagem da primeira EDA da criança (caso 2): mucosa esofágica edemaciada e irregularidade difusa; faixas de hiperémia e estriação longitudinal

Tal como preconizado, foi efectuada prova terapêutica com omeprazol (20 mg/dia, po, id), apesar da ausência de evidência de RGE ácido na phmetria (não excluindo a possibilidade de refluxo não ácido) e atendendo ao reconhecido benefício sintomático e endoscópico/histológico potencialmente associado neste contexto. De facto, o quadro de vômitos e dor abdominal cessou após duas semanas de medicação, verificando-se também recuperação do apetite. Embora a doente se mantivesse assintomática até à data da segunda EDA, realizada 6 meses após a primeira, permaneciam significativas alterações endoscópicas (mucosa esofágica com múltiplas faixas de hiperémia longitudinal, com rugosidade difusa, descamativa e com pequenas placas esbranquiçadas dispersas) e histológicas (esofagite com intensa permeação epitelial por eosinófilos, em número superior a 20/CGA no esófago médio e distal). Foi então iniciada terapêutica com fluticasona deglutida 100 µg (3id) e suspensa a terapêutica com omeprazol, previamente instituída. Não se identificaram alterações endoscópicas ou histológicas significativas na EDA de controlo efectuada após 6 meses. Ao longo do período de seguimento de cerca de um ano sob a terapêutica com fluticasona, a criança não referia episódios de vômito, dificuldades alimentares, dor abdominal ou qualquer outra sintomatologia do foro gastrointestinal, evidenciando recuperação ponderal e adequado desenvolvimento estaturo-ponderal (peso e estatura no P50 aos 5 anos). Neste contexto e atendendo sobretudo ao reconhecido risco de recidiva após interrupção do tratamento, foi decidido manter terapêutica com fluticasona deglutida até à realização de nova EDA de controlo no intervalo previsível de um ano.

## DISCUSSÃO

Os dois casos apresentados são paradigmáticos da variabilidade da expressão clínica da EE no grupo etário pediátrico: um adolescente de 14 anos (caso 1) com disfagia e impacto alimentar e uma criança de cinco anos (caso 2) com vômitos, recusa alimentar e dor abdominal. De facto, nesta patologia, o espectro sintomático é caracterizado pela sua relativa inespecificidade e diversidade consoante a faixa etária, reconhecendo-se no entanto os seguintes padrões de apresentação clínica<sup>1,2</sup>:

< 2 anos: intolerância alimentar

3 – 12 anos: vômitos, dor abdominal, sintomas associados a RGE

> 12 anos/adultos: disfagia, impacto alimentar

Embora a sintomatologia de apresentação do segundo caso fosse de facto a mais característica da criança pequena, salienta-se no primeiro caso a ocorrência muito precoce de *impacto alimentar* aos três anos (reconhecido como tal apenas *à posteriori*), um sintoma difícil de valorizar neste grupo etário e por este facto frequentemente desvalorizado

ou erroneamente interpretado como patologia do foro funcional. De facto, a disfagia e o impacto alimentar são os sintomas mais frequentes em adolescentes e adultos, uma vez que as crianças mais novas ainda não têm capacidade de reportar sintomas desta natureza<sup>9,21</sup>. Esta sintomatologia parece ser uma consequência da inflamação, com obstrução à passagem dos alimentos, podendo estar relacionado com o grau de inflamação, a duração da doença e o grau de fibrose da lâmina própria ou das camadas mais profundas<sup>1,8</sup>. O alívio sintomático com a dilatação mecânica à passagem do endoscópico como descrito no caso clínico 1, é comum. Por outro lado, alguns doentes, como o adolescente do primeiro caso, aprendem a adaptar-se aos sintomas, modificando os seus hábitos alimentares<sup>9</sup> (comendo mais devagar, mastigando melhor os alimentos, ingerindo líquidos após a deglutição, evitando certos alimentos). Em ambos os casos, é relevante destacar o início da doença em idade precoce, eventualmente com expressão subclínica, limitando a identificação *retrospectiva* dos eventuais factores etiopatogénicos envolvidos. É frequente a existência de um hiato temporal entre o início da sintomatologia e o diagnóstico da doença, o qual poderá ser mais ou menos prolongado<sup>1,6,8</sup> como ilustrado no caso 1, no qual a sintomatologia teve 11 anos de duração até ao diagnóstico da doença. Esta subvalorização dos sintomas, ao retardar o diagnóstico e a instituição de terapêutica, poderá contribuir para a progressão das lesões estruturais da mucosa e para o estabelecimento de complicações potencialmente irreversíveis, como estenose. De facto, a médio/longo prazo, a inflamação eosinofílica crónica característica da EE irá provocar uma remodelação do esófago<sup>1,9</sup>, caracterizada por mucosa muito friável (e eventualmente formação secundária de estenoses), facilmente lesável à simples passagem do endoscópio ou durante a biopsia (como referido no jovem adolescente), mesmo na ausência de alterações macroscópicas evidentes.

Tal como nos dois casos clínicos apresentados, a maioria dos indivíduos com EE têm história pessoal ou familiar de atopia<sup>1,8,21</sup>. Contudo, não foi possível identificar um agente alérgico desencadeador do processo de sensibilização, quer com base na anamnese, quer no estudo alergológico realizado, em ambos os casos negativo para os pneumoalergénios ou alérgenos alimentares mais comuns. Importa no entanto salientar que este resultado não invalida a possibilidade do envolvimento causal de um ou mais alérgenos alimentares ou ambientais, por reconhecidas limitações da metodologia utilizada, a qual incluiu apenas testes IgE-mediados. O desenvolvimento num futuro próximo de novos métodos de diagnóstico alergológico, permitirá a realização sistemática de uma investigação mais exaustiva, fundamental para a instituição de um plano terapêutico mais selectivo e desejavelmente mais eficaz. Esta investigação poderá incluir, quer a utilização de novos testes imuno-serológicos IgE-mediados dirigidos

contra alvos antigénicos mais específicos (metodologia *ImmunoBlot*), quer de testes cutâneos de sensibilidade retardada (*patch test*), ainda insuficientemente utilizados na maioria dos centros pediátricos. Adicionalmente, o desejável desenvolvimento de biomarcadores não invasivos<sup>22</sup> (incluindo por exemplo eotaxina-3 ou IL-5), poderá constituir uma contribuição da maior relevância na monitorização da actividade da doença e na avaliação da eficácia terapêutica. Reconhecendo-se as limitações do conhecimento actual nesta perspectiva, considera-se apesar de tudo actualmente útil a distinção de dois subgrupos clínicos<sup>8</sup>:

- a) um grupo de crianças atópicas, com EE, eczema, rinite alérgica, asma e alergias alimentares, o qual responde à dieta de evicção aos putativos alérgenos alimentares;
- b) um grupo de crianças com EE não atópicas, que respondem mal à intervenção dietética, mas com boa resposta aos esteróides tópicos.

As características endoscópicas mais comumente encontradas na EE incluem um conjunto de alterações características bem reconhecidas: a presença de anéis concêntricos conferindo um aspecto de *traquealização* da mucosa; placas ou exsudados esbranquiçados correspondendo a microabscessos eosinofílicos; estrias longitudinais; mucosa tipo *papel crepe* traduzindo uma mucosa friável, facilmente lesável à passagem do endoscópio; hiperplasia epitelial; estreitamentos a nível proximal, médio ou distal<sup>1,8,15</sup>. Estes achados não são no entanto patognomónicos da EE e têm um baixo valor preditivo no diagnóstico, sendo que apenas cerca de 30% dos pacientes com estas características endoscópicas têm critérios histológicos de diagnóstico de EE<sup>1,6</sup>. Contudo, num contexto clínico adequado, a presença de um ou mais destes aspectos endoscópicos deverá sugerir fortemente EE. Em contraste, uma percentagem significativa de doentes com EE (10%-33%) poderá apresentar uma mucosa de aspecto normal<sup>1,6</sup>. Estes factos reforçam a importância da realização de biopsias esofágicas a vários níveis, bem como a nível gastroduodenal, para exclusão de outras entidades. Nos dois casos descritos, embora com diferente gravidade, os achados endoscópicos e sua distribuição difusa (poupando no primeiro caso o terço distal), foram suficientemente característicos para sugerir o diagnóstico de EE. Em ambos os casos apresentados, a abordagem diagnóstica foi efectuada em conformidade com o preconizado, incluindo a realização de phmetria e estudo contrastado esófago-gastroduodenal, excluindo-se RGE e alterações da motilidade esofágica. A realização adicional de prova terapêutica com inibidor da bomba de prótons (IBP) durante pelo menos dois meses, é considerada pela maioria dos autores como um requisito importante para o diagnóstico, apesar de eventuais limitações na sua valorização, não obviando a necessidade de endoscopia de controlo (nos dois casos descritos,

melhoria clínica após terapêutica com IBP, sem melhoria histológica associada). O potencial interesse clínico desta prova terapêutica tem sido no entanto defendido, dadas as reconhecidas limitações da phmetria na detecção de refluxo gastro-esofágico não ácido (e em caso de impossibilidade de utilização de métodos como a impedância esofágica).

De facto, o diagnóstico definitivo de EE foi estabelecido nos dois casos, pelo estudo histológico das múltiplas biopsias da mucosa esofágica, reforçando a relevância diagnóstica da realização de múltiplas biopsias ao longo de todo o esófago, independentemente da aparência da mucosa<sup>1</sup> e o indispensável o reconhecimento desta entidade pelos patologistas (subvalorização inicial das alterações histopatológicas da mucosa esofágica no caso 1). De forma ilustrativa, num estudo retrospectivo<sup>23</sup> de 341 biópsias de 66 adultos com EE, verificou-se, para um critério limite (*cut-off*) de 15 eosinófilos por campo de grande ampliação, uma sensibilidade de 55% com a realização de uma biopsia e uma sensibilidade de 100% com a realização cinco biopsias. Poderão também ocorrer falsos-negativos, dada a distribuição *patchy* do infiltrado eosinofílico e o potencial envolvimento de camadas mais profundas<sup>6</sup>. Sendo a EE uma doença limitada ao esófago, o exame histopatológico do estômago e duodeno é também essencial para a exclusão de outras entidades com infiltração eosinofílica, como por exemplo a gastroenteropatia eosinofílica<sup>1,3,8,9,15</sup>. (quadro 1)

A abordagem terapêutica actualmente preconizada na EE baseia-se na eliminação dos alérgenos alimentares implicados e/ou no tratamento farmacológico<sup>1,24</sup>. A dieta de evicção alimentar deverá sempre que possível ser orientada pelo contexto clínico e pelos resultados do estudo alergológico (designadamente dos *prick-test* e/ou pelos doseamentos de IgE específicas)<sup>25,26</sup>. A intervenção dietética mais eficaz em idade pediátrica parece incluir a instituição de uma dieta elementar baseada numa fórmula de aminoácidos<sup>26</sup>, a qual no entanto na prática corrente é geralmente reservada para formas mais graves e/ou refractárias à terapêutica farmacológica, atendendo às dificuldades da sua implementação a longo prazo.

No plano da intervenção farmacológica, vários estudos têm demonstrado uma melhoria clínica e histológica da EE após o uso de corticóides<sup>1,3,13,24</sup>. A corticoterapia sistémica a longo-prazo está associada a efeitos secundários significativos, pelo que deverá ser apenas utilizada em casos de emergência (disfagia grave com intolerância

oral e perda ponderal significativa)<sup>24</sup>. Opta-se assim, preferencialmente, pela corticoterapia tópica deglutida, preferencialmente com fluticasona, para o tratamento de manutenção<sup>3,24</sup>. Em 2006, Konikoff et al<sup>13</sup> publicaram o primeiro estudo placebo-controlado na criança, concluindo que 50% dos doentes pediátricos tratados com fluticasona deglutida (máximo 880 µg/dia) durante três meses alcançaram remissão histológica, enquanto apenas uma criança tratada com placebo atingiu essa remissão. Estudos preliminares no adulto utilizando antagonistas dos receptores dos leucotrienos (Montelukast) como terapêutica isolada revelaram um bom controlo clínico, contudo sem melhoria histológica<sup>24,27</sup>, admitindo-se no entanto eventual eficácia na terapêutica profiláctica a longo termo. O anticorpo monoclonal humanizado anti-IL5 (Mepolizumab), ainda em investigação, poderá constituir uma boa opção terapêutica no futuro, embora certamente com indicações clínicas selectivas. Recentemente, Stein et al<sup>28</sup> realizaram um estudo preliminar em adultos com EE, no qual foi administrado este anticorpo (anti-IL5) por via endovenosa (posologia: 750 mg/dose mensal), verificando-se remissão clínica e histológica da EE no período de seguimento.

Nos casos clínicos descritos, a corticoterapia tópica deglutida constituiu a opção terapêutica primária, dada a negatividade da avaliação alergológica e tendo em conta a previsível necessidade de instituição de terapêutica de manutenção, na medida em que tem sido observada uma frequência elevada de recidiva clínica e histológica da EE (50%)<sup>9,21</sup> após a suspensão da terapêutica. A terapêutica com IBP tem sido preconizada na fase inicial, quer como prova terapêutica para exclusão de DRGE, quer pelo efeito benéfico nas lesões da mucosa associadas a refluxo ácido e no alívio de sintomas<sup>24</sup>. No primeiro caso reportado, verificou-se remissão clínica após dilatação mecânica do esófago, mantendo-se o doente assintomático durante os dois meses seguintes, apenas sob terapêutica com omeprazol e a sua medicação habitual, mas sem melhoria endoscópica ou remissão histológica. Mesmo após sete meses de terapêutica com fluticasona deglutida (750 µg/dia), permaneceram significativas alterações endoscópicas e histológicas. No segundo caso, a remissão clínica e histológica foi total após 6 meses de fluticasona deglutida (300 µg/dia). Esta diversidade de resposta clínica poderá reflectir quer a diferente duração de evolução da doença nos dois casos, quer a diversidade de factores etiopatogénicos envolvidos. Por outro lado, como se verificou nos casos clínicos apresentados, a resolução sintomática e histológica da EE poderão não ocorrer de forma simultânea<sup>29</sup>.

Neste contexto e dada a escassez de estudos terapêuticos prospectivos controlados, diversas questões se poderão colocar. Constituindo objectivos major a atingir com o tratamento uma remissão clínica e histológica duradoura, importará saber: qual a duração mínima de tratamento para

Quadro 1 - Patologia gastrointestinal associada a eosinofilia<sup>1,3,8,9,15</sup>

Doença do refluxo gastroesofágico
Esofagite eosinofílica
Gastroenterite eosinofílica
Doença de Crohn
Doenças do tecido conjuntivo
Síndrome da hipereosinofilia
Infecção
Resposta de hipersensibilidade a fármacos

uma remissão sintomática, endoscópica e histológica? Qual a melhor opção terapêutica (intervenção dietética versus farmacológica, posologia e esquema de administração) para indução da remissão e para a fase de manutenção? Existirá lugar para uma intervenção profiláctica a longo termo com um antagonista dos leucotrienos? A importância de um diagnóstico precoce e instituição do tratamento é consensual, dado que se admite uma correlação entre o atraso no diagnóstico e o avanço da doença/estabelecimento de complicações. De facto, no caso 1, verificou-se um atraso de 11 anos no diagnóstico da doença, existindo significativas alterações endoscópicas e histológicas, associadas a risco de perfuração esofágica, o que contrasta com o caso 2, no qual o diagnóstico foi efectuado cerca de dois anos após o início dos sintomas e a remissão clínica, endoscópica e histológica foram completas após início da terapêutica.

Outra questão relevante é a da modalidade mais adequada de seguimento dos doentes. As estratégias óptimas de monitorização não foram ainda estabelecidas, embora se reconheça que o objectivo prioritário é impedir uma disfunção esofágica progressiva, prevenindo-se as complicações<sup>1</sup>. Está em estudo o desenvolvimento de biomarcadores não invasivos<sup>22</sup>, mas entretanto, a endoscopia com biopsias, apesar da sua invasividade, sobretudo em idade pediátrica, é presentemente o único método fiável de avaliação da resposta à terapêutica e de monitorização da actividade e evolução da doença. Quer em idade pediátrica, quer no adulto, tem sido sugerido um seguimento regular para avaliação dos sintomas, da adesão à terapêutica e de eventuais efeitos adversos da mesma. A realização da primeira EDA de controlo (com biopsias) tem sido proposta 4-8 semanas após o início do tratamento. Em doentes assintomáticos, mas com eosinofilia esofágica persistente, deverá ser igualmente mantido controlo endoscópico/ histológico, cuja periodicidade não está no entanto estabelecida neste grupo etário. Em doentes com remissão completa, tem sido preconizada a sua realização com intervalos de 2/2 anos ou de 3/3 anos<sup>1</sup>, sendo certamente desejável uma abordagem que considere a melhor relação custo-benefício para a criança.

## CONCLUSÃO

Em conclusão, a EE é uma entidade emergente, em grande parte ainda enigmática, com expressão e perfil clínico variáveis de acordo com o estágio evolutivo, como ilustrado pelos dois casos clínicos pediátricos apresentados. Salienta-se a importância do reconhecimento precoce desta entidade, tanto na criança como no adulto, bem como de um diagnóstico diferencial preciso. Para tal, é requerida a realização de biopsias da mucosa esofágica a vários níveis, mesmo na ausência de alterações macroscópicas, sendo também fundamental a motivação dos patologistas

para a quantificação do infiltrado eosinofílico na mucosa esofágica. Sendo a EE uma patologia crónica, é necessário um tratamento de manutenção e seguimento a longo-prazo. As modalidades terapêuticas actualmente preconizadas (terapêutica farmacológica e dietética) têm demonstrado variável eficácia na criança e no adulto, pelo que se impõe uma abordagem individualizada. Muitas questões permanecem por elucidar em relação à EE, designadamente quanto à sua etiopatogénese, história natural e perfil clínico. Um melhor conhecimento dos mecanismos etiopatogénicos subjacentes e dos putativos determinantes antigénicos envolvidos, poderá contribuir para uma maior precisão do diagnóstico e para uma intervenção terapêutica mais selectiva e eficaz.

Conflito de interesses: Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## REFERÊNCIAS

1. FURUTA GT, LIACOURAS CA, COLLINS MH et al: Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133:1342-63
1. KELLY KJ, LAZENBY AJ, ROWE PC et al: Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995;109:1503-12
2. LIACOURAS C, WENNER W, BROWN K et al: Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:380-5
3. FAUBION WA JR, PERRAULT J, BURGART LJ et al: Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:90-3
4. STEINER SJ, GUPTA SK, CROFFIE JM et al: Correlation between number of eosinophils and reflux index on same day esophageal biopsy and 24 hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 2004;99:801-5
5. PRASAD GA, TALLEY NJ: Eosinophilic esophagitis in adults. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008; 37:349-68, v-vi
6. STRAUMANN A: The natural history and complications of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:99-118 ix. Review
7. PUTNAM PE: Eosinophilic esophagitis in children: clinical manifestations. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37(2):369-81, vi
8. STRAUMANN A, SPICHTIN HP, GRIZE L et al: Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 2003;125: 1660-9
9. RONKAINEN J, TALLEY N, AROK P et al: Prevalence of eosinophilia and eosinophilic esophagitis in adults in the community: a random population based study (Kalixanda). *Gastroenterology* 2006;130:A-575
10. STRAUMANN A, SIMON HU: Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:418-9
11. NOEL RJ, PUTNAM PE, ROTHENBERG ME: Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004;351:940-1
12. KONIKOFF MR, NOEL RJ, BLANCHARD C: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2006;131:1381-91
13. MAHAJAN L, WYLLIE R, PETRAS R, STEFFEN R, KAY M: Idiopathic eosinophilic esophagitis with stricture formation in a patient

with long-standing eosinophilic gastroenteritis. *Gastroint Endosc* 1997;46:557-560

14. LUCENDO AJ: Immunopathological mechanisms of eosinophilic oesophagitis. *Allergol Immunopathol* 2008;36:215-227
15. STRAUMANN A, BAUER M, FISCHER B, BLASER K, SIMON HU: Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a T(H)2- type allergic inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:954-961
16. GUPTA SK, FITZGERALD JF, ROUDRATYNK T, HOGENESCH H: Cytokine expression in normal and inflamed esophageal mucosa: a study into the pathogenesis of allergic eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:22-6
17. LUCENDO AJ, DE REZENDE L, COMAS C, CABALLERO MT, BELLÓN T: Treatment with topic steroids downregulates Il-5, eotaxin-1/CCL11 and eotaxin-3/CCL16 gene expression in eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2184-93
18. BLANCHARD C, WANG N, STRINGER KF et al: Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest* 2006;116:536-547
19. ACEVES SS, NEWBURY RO, DOHIL R et al: Esophageal remodelling in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:206-212
20. SPERGEL J, LIACOURAS C: 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;48:30-6
21. GUPTA SK: Noninvasive markers of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:157-167
22. ARORAAS, YAMAZAKI K: Eosinophilic esophagitis: asthma of the esophagus? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:523-530
23. LIACOURAS CA: Pharmacologic treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2008;18:169-178
24. SPERGEL JM, ANDREWS T, BROWN-WHITEHORN TF et al: Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:336-341
25. SPERGEL JM, SHUKER M: Nutritional management of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:179-194
26. ATTWOOD SE, LEWIS CJ, BRONDER CS et al: Eosinophilic esophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut* 2003;52:181
27. STEIN ML, COLLINS MH, VILLANUEVA JM et al: Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1312-9
28. GONSALVES N, POLICARPIO-NICOLAS M, ZHANG Q et al: Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2006;64:313-9