
ARTIGO DE REVISÃO

Esofagite eosinofílica: revisão de literatura*Eosinophilic esophagitis: review*Augusto Fey¹, Lorete Maria Kotze², Mônica Serapião³**Resumo**

A esofagite eosinofílica é uma doença inflamatória, com características alérgicas e aspecto imunológico definido, apresentando provável fator familiar envolvido. É caracterizado pela presença de eosinófilos na mucosa esofágica, desenvolvendo uma gama de sintomas, alterações endoscópicas e achados histológicos. É uma entidade bem definida nas crianças, mas pouco reconhecida na população adulta. O diagnóstico é baseado na histologia de biópsias coletadas em endoscopia digestiva alta. O tratamento é variado, predominando a corticoterapia com boa resposta clínica e histológica.

Descritores: Esofagite eosinofílica. Eosinófilos. Eosinofilia.

Abstract

Eosinophilic Esophagitis is an inflammatory disease, with allergic and immunological characteristics, showing aspect set likely family factor involved. It is characterized by the presence of eosinophils in the esophageal mucosa, developing a range of symptoms, endoscopic changes and histological findings. Is a well-defined entity in children, but little recognized in the adult population. The diagnosis is based on the histology of biopsies collected in digestive endoscopy. The treatment is corticotherapy, with good clinical and histological response.

Key words: Eosinophilic esophagitis. Eosinophils. Eosinophilia.

Conceito

Esofagite eosinofílica (Ee) é uma condição inflamatória caracterizada por um denso infiltrado eosinofílico no epitélio esofágico ⁽¹⁾. Apresenta mecanismos fisiopatológicos semelhantes à alergia, também conhecida por esofagite alérgica, evoluindo clinicamente como doença crônica, com períodos de exacerbação e sintomas gastrointestinais altos ^(2,3).

Histórico

Foi descrita inicialmente em 1977 em um homem com disfagia, que apresentava impregnação eosinofílica da mucosa esofágica ⁽⁴⁾. Posteriormente, em 1978, foi identificada uma mulher com diagnóstico de acalasia e eosinofilia na mucosa esofágica ⁽⁵⁾. Em 1993 foi realizada comparação entre adultos com esofagite eosinofílica e esofagite de refluxo ⁽⁶⁾. Em 1995 descreveu-se uma série de pacientes com esofagite eosinofílica, sintomas alérgicos e estreitamentos esofágicos, que responderam bem ao tratamento com corticóides sistêmicos ⁽⁷⁾. Em 1999 foi caracterizada a diferença entre esofagite eosinofílica e esofagite por refluxo baseado na resposta ao tratamento supressor de ácido, sugerindo que um tratamento específico deveria ser desenvolvido para a esofagite eosinofílica ⁽⁸⁾. Porém já havia sido publicado, em 1998, um artigo demonstrando a eficácia do uso de corticoterapia sistêmica ⁽⁹⁾. Finalmente, em 2002, foi publicado um estudo demonstrando a importância da identificação dos antígenos alimentares, através de testes cutâneos, na abordagem da esofagite eosinofílica ⁽¹⁰⁾.

Epidemiologia

Esta patologia é bem conhecida na população pediátrica, mas apenas recentemente estudada em adultos e por isso ainda pouco diagnosticada nesta faixa etária ⁽¹⁾. Com o incremento do diagnóstico a prevalência vem crescendo, chegando a 43 casos por 100.000 habitantes ⁽¹¹⁾. É a principal causa de impactação alimentar em adul-

1. Mestre em Cirurgia pela PUC-PR, Doutorando em Ciências da Saúde pela PUC-PR, Coordenador do programa de Residência Médica em Cirurgia Geral (UNIDAVI-SC).
2. Doutora em Gastroenterologia pela Universidade Federal de São Paulo, Professora de Medicina na PUC-PR e na Universidade Federal do Paraná.
3. Médica Patologista e possui Mestrado em Saúde e Meio Ambiente pela UNIVILLE.

tos jovens⁽¹²⁾. A faixa etária preponderante é entre 20 e 40 anos⁽¹³⁾ e é mais frequente em homens^(2,3). Existe história familiar e pessoal de alergia presente em um considerável número de pacientes e pode ter caráter familiar em até 10% dos casos⁽¹⁴⁾. Existem estudos demonstrando associação de Ee com DRGE em até 40% dos casos⁽¹⁵⁾. A Ee pode também estar relacionada a outras doenças inflamatórias, com relatos demonstrando a associação entre a doença celíaca⁽¹⁶⁾ e outras doenças alérgicas como asma, rinite alérgica e dermatite atópica⁽¹⁷⁾.

Patogênese

A patogênese da Ee ainda não é totalmente compreendida, mas sabe-se que a partir de um estímulo antigênico, respiratório ou gastrointestinal, ocorre a diferenciação dos eosinófilos a partir de células precursoras na medula óssea⁽²⁾. Os alérgenos estimulam as células Th2 que produzem IL-5. A diferenciação final dos precursores mielóides em eosinófilos é induzida pela ação da IL-5. Ao ocorrer a maturação completa do eosinófilo, a IL-5 se sinergiza com a eotaxina, que promove a liberação destas células da medula óssea para a corrente sanguínea e para os locais de inflamação alérgica. Nos tecidos ocorre a ativação dos eosinófilos que degranulam, liberando substâncias, como histamina, causando inflamação dos tecidos e conseqüente sintomatologia da Ee⁽¹⁸⁾.

Histologia

A mucosa normal do esôfago é composta por epitélio escamoso estratificado que contém linfócitos, células dendríticas e células tronco, mas não possuem leucócitos, incluindo eosinófilos. No plano mais profundo deste epitélio existe uma camada muscular circular e longitudinal, permeada por fibroblastos e neurônios⁽¹⁹⁾. Ainda há uma variabilidade no conceito histológico de Eo. Alguns acreditam que esta doença é caracterizada histologicamente por mais de 20 eosinófilos por campo de grande aumento (CGA)⁽²⁰⁾. Outros autores sugerem que o número de 15 eosinófilos por CGA é suficiente^(21,22). Vários trabalhos sugerem que a densidade de eosinófilos no terço proximal e distal é semelhante^(23,24) e que para um bom diagnóstico é necessário a coleta em ambas as porções⁽²¹⁾. O número mínimo de biópsias para uma boa sensibilidade do método histológico é de 5 amostras^(25,26). Nos casos em que há um número muito alto de eosinófilos, eles usualmente se agrupam e formam micro abscessos, que eventualmente destroem o epitélio. Além disso, é possível ver grânulos eosinofílicos e depósitos de proteínas básicas maiores (MBP) no espaço extracelular⁽²²⁾. Os micro abscessos, depósitos de proteínas eosinofílicas extracelulares e imunologia positiva para MBP são achados exclusivos da Eo, não vistos na DRGE⁽²⁷⁾.

Clínica

A Ee é caracterizada pela presença de um espectro variado de sintomas em adultos como disfagia, impactação alimentar, vômitos, dor no peito, náusea, pirose, dor epigástrica, sialorreia, intolerância alimentar e dificuldade na deglutição. Também podem estar presentes sintomas respiratórios como tosse, sinusite e pneumonia. Os pacientes geralmente têm vários destes sintomas associados^(22,28). Existem diferenças de sintomas conforme a idade do paciente⁽¹¹⁾. Em crianças menores, que não conseguem relatar a disfagia, apresentam aversão alimentar⁽²⁹⁾. Mais tarde apresentam vômitos, regurgitação, dor abdominal e torácica, simulando refluxo gastro-esofágico. Após os 11 anos os sintomas podem manifestar-se através de disfagia e impactação alimentar, sobretudo nos adultos⁽³⁰⁾. Em algumas situações sintomas de refluxo podem estar presentes⁽²⁴⁾. Muitas vezes o diagnóstico é feito apenas muitos anos após o início destes sintomas⁽²³⁾.

Endoscopia

O diagnóstico é feito basicamente através da endoscopia digestiva alta com análise dos fragmentos da mucosa esofágica obtidos por biópsia⁽²⁾. Os achados endoscópicos usualmente são inespecíficos e semelhantes a outras enfermidades vistas no esôfago⁽³¹⁾. A endoscopia pode ser normal entre 18 e 42% dos casos ou apresentar alterações comuns a outras patologias^(25,32). Os achados endoscópicos mais frequentes descritos na literatura incluem inúmeras alterações da mucosa esofágica como anéis, sulcos transversais, erosões longitudinais, edema, friabilidade, placas esbranquiçadas, estenoses, pólipos, entre outros⁽³²⁾. Não há sinais patognomônicos de Ee, mas no paciente sintomático as seguintes alterações endoscópicas são sugestivas da doença: anéis transversais (48%), sulcos longitudinais (46%), estenoses (24%) e diminuição do calibre do esôfago (12%)⁽¹⁵⁾. É essencial que todo endoscopista tenha familiaridade com achados endoscópicos característicos desta patologia, para evitar atrasos ou erros no diagnóstico⁽³³⁾.

Tratamento

Várias modalidades terapêuticas têm sido estudadas e propostas para Ee. Os corticóides, tanto sistêmicos como tópicos tem sido avaliados, com estudos demonstrando a sua eficiência tanto na remissão dos sintomas, como na melhora histológica^(34,35). Outros trabalhos demonstram e eficiência de drogas antagonistas dos receptores de leucotrienos, como o montelucaste, que promove melhora clínica significativa, mas sem comprovação de cura histológica⁽³⁶⁾. Já o mepolizumab, um anticorpo monoclonal contra a interleucina 5, utilizado em terapia parenteral, foi estudado e referido como opção terapêutica eficaz e segura, com

melhora clínica e histológica⁽³⁷⁾. Outra opção terapêutica é a dieta alimentar⁽³⁸⁾ que, segundo pesquisas, pode levar a melhora clínica e histológica em 75 a 98% dos pacientes^(39,40), com a orientação de testes cutâneos e sorológicos⁽⁴⁰⁾. Em situações mais extremas pode-se indicar dilatação esofágica endoscópica, que é um procedimento de morbidade elevada e com indicações restritas⁽⁴¹⁾.

Considerações finais e perspectivas futuras

No Brasil são escassos os estudos a respeito desta patologia em adultos, mesmo em regiões de colonização europeia, que predominantemente tem incidência mais elevada desta patologia⁽⁴²⁾, limitando-se a poucos trabalhos de revisão de literatura^(2,3) e de revisão de prontuários⁽⁴³⁾. Não se encontram trabalhos prospectivos sobre o tema no Brasil nem no continente sul-americano. Devido a isto e ao fato de existir em nosso meio uma gama de pacientes órfãos deste diagnóstico e conseqüente tratamento, este grupo está realizando uma pesquisa inédita, que além de promover uma visão estatística adequada no nosso meio, poderá, quiçá, mudar os padrões vigentes de diagnóstico desta doença.

Referências

- Potter JW, Saeian K, Staff D, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem with unique esophageal features. *Gastrintest Endosc* 2004; 59:355 – 361.
- Silva MC, Carlos AS, Montes CG, Zeitune JMR. Esofagite eosinofílica em adultos: (revisão). *RBM rev. bras. med. set* 2008; 65(9):273-278.
- Domingues GRS, Domingues AGL. Esofagite eosinofílica: (revisão). *JBG, J. bras. Gastroenterol. Rio de Janeiro*, v.6, n.2, p.70-75, out./dez. 2006.
- Dobbins JW, Sheahan D, Behar J. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterology* 1977;72:1312 – 1316.
- Landres RT, Kuster GR, Strum W. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978;74:1298-1301.
- Attwood SE, Smyrk TC, DeMeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with disfagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993;38:109-116.
- Vitellas KM, Bennett WF, Bova JG, Johnson JC, Gresson JH, Caldwell JH. Radiographic manifestations of eosinophilic gastroenteritis. *Abdom Imagin* 1995;20:406-413.
- Ruchelli E, Wernner W, Voytec T, Brown K, Liacouras C. Severity of esophageal eosinophilia predicts response to conventional gastroesophageal reflux therapy. *Pediatr Dev Pathol* 1999;2:15-18.
- Faubion W, Perrault J, Burgart L, Zein N, Clawson M, Freese D. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:90-93.
- Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick test and patch tests to identify causative foods in allergic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:363-368.
- Noel R, Putnam PE, Rothemberg ME. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*. 2004; 351: 940-941.
- Desai TK, Stecevic V, Chang C-H, Goldstein NS, Badizadegan K, Furuta GT. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction on adults. *Gastrintest Endosc* 2005 61: 785-801.
- Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow up of 30 adults patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 2003; 125:1660 – 9.
- Basavaraju KP, Wong T. Eosinophilic oesophagitis: a common cause of dysphagia in adults? *Int J Clin Pract*. 2008 jul;62(7): 1096 – 107.
- Remedios M, Campbell C, Jones DM, Kerlin P. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc* 2006 63:3-12.
- Quaglietta L, Coccorullo P, Miele E, Pascarella F, Troncone R, Straiano A. Eosinophilic esophagitis and celiaca disease: is there an association? *Aliment Pharmacol Ther* 2007 26:487-93.
- Brown-Whithorn TF, Spergel JM. The link between allergies and eosinophilic esophagitis: implications for management strategies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010 Jan; 6(1): 101-9.
- Rothemberg ME. Biology and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2009 Oct; 1238 – 1249.
- Nurko S, Furuta GT. Eosinophilic esophagitis (review). *GI motility online*. 2006 may.
- Furuta GT, Straumann A. Review article: the pathogenesis and management of eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24, 173-182.
- Aktins D, Kramer R, Capocelli K, Lovell M, Furuta GT. Eosinophilic esophagitis: the newest esophageal inflammatory disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6(5):267-278.
- Lucendo AJ, Gonzalez-Castillo S, Guagnozzi D, Ya-

- gue-Compadre JL, Arias A. Eosinophilic esophagitis: Current aspects of a recently recognize disease. *Gastroenterology Research* 2010;3(2):52-64.
23. Lucendo Villarin AJ. Eosinophilic esophagitis – clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101(1):49-54.
 24. Katzka DA. Demographic data and symptoms of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18(1):25-32;viii.
 25. Mackenzie SH, Go M, Chadwick B, Thomas K, Fang J, Kuwada S, Lamphier S, et al. Eosinophilic oesophagitis in patients presentin with dysphagia – a prospective analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;28(9): 1140-1146.
 26. Gonsalves N, Policarpo-Nicolas M, Zhang Q, Rao S, Hirano I. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006 Sep, 313-319.
 27. Spergel JM, Shuker M. Nutricional management of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18(1):179-194;xi.
 28. Fox VL, Nurko S, Furuta GT. Eosinophilic esophagitis: it's not Just kid's stuff. *Gastrointest Endosc* 2002;56(2):260-270.
 29. Putnam PE. Eosinophilic esophagitis in children: clinical manifestations. *N Engl J Med* 2004; 351(9):940-941.
 30. Lucendo AJ, Pascual-Turrion JM, Navarro M, Comas C, Castillo P, Letran A, Caballero MT, et al. Endoscopic, bioptic, and manometric findings in eosinophilic esophagitis defore and after steroid therapy: a case series. *Endoscopy* 2007;39(9):765-771.
 31. Kirsch R, Bokhary R, Marcon MA, Cutz E. Activated mucosal mast cells differentiate eosinophilic (allergic) esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007 jan;44(1):20-6.
 32. Pacha SF, DiBiase JK, Kim HJ, De Petris G, Crowel MD, Fleischer DE, Sharma VK. Patients characteristics, clinical, endoscopic, and histologic findings in adult eosinophilic esophagitis: a case series and systematic review of a medical literature. *Dis Eso-phagus* 2007;20(4):311-319.
 33. Fox VL. Eosinophilic Esophagitis: Endoscopic Findings. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America.* Jan 2008, Vol 18(1):45-57.
 34. Straumann A, Conus S, Degen L, Felder S, Kommer M, Engel H, Bussmann C, Beglinger C, Schoepfer A, Simon HU. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2010;139(5):1526.
 35. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR, Lim JD, Steiner SJ, Gupta SK. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(2):165.
 36. Stmphy J, Al-Zubeidi, Guerin L, Mitros F, Rahhal R. Observations on use of montelukast in pediatric eosinophilic esophagitis: insights for the future. *Dis Esophagus.* 2011;24(4):229-34.
 37. Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G, Bussmann C, Beglinger C, Smith DA, Patel J, Byrne M, Simon HU. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic esophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *GUT.* 2010;59(1):21.
 38. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, Chehade M, Collins MH, Dellon ES, Dohil R, Falk GW, Gonsalves N, Gupta SK, Katzka DA, Lucendo AJ, Markowitz JE, Noel RJ, Odze RD, Putnam PE, Richter JE, Romero Y, Ruchelli E, Sampson HÁ, Schoepfer A, Shaheen NJ, Sicherer SH, Spechler S, Spergel JM, Straumann A, Wershil BK, Rothemberg ME, Aceves SS. Eosinophilic esophagitis: Update consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128(1):3-20.
 39. Liacouras CA, spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, Flick J, Kelly J, Brown-Whitehorn T, Mamula P, Markowitz JE. Eosinophilic Esophagitis: A 10-year Experience in 381 Children. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2005; Vol 3(12): 1198-1206.
 40. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. 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(4):336-43.
 41. Jung KW, Gundersen N, Kopacova J, Arora AS, Romero Y, Katzka D, Francis D, Schreiber J, Dierkhising RA, Talley NJ, Smyrk TC, Alexander JA. Occurrence and risk factors for complications after endoscopic dilation in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(1):15.
 42. Furuta GT, Forbes D, Boey C, Dupont C, Putnam P, Roy S, Sabra A, et al. Eosinophilic gastrointestinal diseases (EGIDs). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47(2):234-238.
 43. Regis GC, Guimarães AC, Regis OEC, Souza IV. Esofagite Eosinofílica – Estudo de uma série de casos em adultos. *GED* 2011; 30(3): 103-109.