

Esofagite eosinofílica, alergia e défice de IgA – Cofatores ou comorbilidades?

Eosinophilic esophagitis, allergy and IgA deficiency – Cofactors or comorbidities?

Data de receção / Received in: 31/10/2017

Data de aceitação / Accepted for publication in: 08/03/2018

Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (4): 285-290

Rosa-Anita Fernandes, Isabel Carrapatoso, Emília Faria, Celso Pereira, Ana Todo-Bom

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

RESUMO

Introdução: É cada vez mais consistente a relação entre a esofagite eosinofílica e a patologia alérgica, sendo desconhecida a sua relação com o défice seletivo de IgA. **Descrição do caso:** Doente do sexo masculino, com 17 anos, seguido em consulta de Gastroenterologia por episódios de impactação alimentar. Referenciado a consulta de Imunoalergologia para avaliação de sensibilização a aeroalergénios e alergénios alimentares. Testes cutâneos por picada positivos a: camarão (3 mm), *Dermatophagoides pteronyssinus* (9 mm) e *Alternaria alternata* (9 mm). Analiticamente: IgE total 692UI/L, IgE específica para camarão 2,16KU/L, *Dermatophagoides pteronyssinus* >100KU/L e *Alternaria alternata* 28,2KU/L. IgA <0,07g/L, restantes imunoglobulinas normais. Na tomografia computadorizada dos seios perinasais observa-se preenchimento de todos os seios da face por tecido inflamatório. Sob terapêutica com pantoprazol 40mg bdiário, fluticasona deglutida 250µg bdiária, com evolução clínica favorável. **Conclusão:** Este caso sugere a possibilidade de uma relação entre a esofagite eosinofílica, a doença alérgica e o défice seletivo de IgA.

Palavras-chave: Déficit seletivo de IgA, esofagite eosinofílica, rinosinusite.

ABSTRACT

Introduction: The relationship between eosinophilic esophagitis and allergic disease is increasingly evident, but its relationship with IgA deficiency is unknown. **Case report:** Seventeen-year-old boy, followed in the Gastroenterology department for recurrent episodes of food impaction. Referred to the Immunoallergy to evaluate sensitization to airborne and food-allergens. Skin prick tests were positive to: shrimp (3 mm), *Dermatophagoides pteronyssinus* (9 mm) and *Alternaria alter-*

nata (9 mm). Raised total IgE (692 UI/L) and specific IgE to shrimp (2.16 KU/L), Dermatophagoides pteronyssinus (>100KU/L) and Alternaria alternata (28.2KU/L) and low IgA (<0.07g/L). The paranasal sinuses CT showed marked inflammatory infiltrate. Under therapy with pantoprazol 40mg and degluted fluticasone 250 µg twice a day, with good clinical evolution. **Conclusion:** This report suggests a possible relationship between eosinophilic esophagitis, allergic disease and the selective IgA deficiency.

Keywords: Eosinophilic esophagitis, rhinosinusitis, selective IgA deficiency.

INTRODUÇÃO

A esofagite eosinofílica (EoE) é uma doença crónica do esófago, mediada por mecanismos imunológicos, caracterizada clinicamente por sintomas de disfunção esofágica e histologicamente por inflamação de predomínio eosinofílico^{1,2}. Atinge crianças e adultos² e vários estudos demonstram uma prevalência aumentada na raça caucasiana³.

Diversos estudos demonstraram que um processo inflamatório mediado por alérgenos é o mecanismo, chave na sua patogénese. E cerca de 50 a 80% dos doentes têm antecedentes de patologia alérgica, incluindo alergia alimentar, rinite alérgica, dermatite atópica e asma¹.

Atualmente, não existem sintomas, alterações do exame objetivo, biomarcadores serológicos ou achados endoscópicos patognomónicos desta entidade. O seu diagnóstico baseia-se na combinação de características clínicas, achados endoscópicos e patológicos obtidos por endoscopia, assim como na exclusão de outras causas de eosinofilia esofágica⁴.

Ao longo dos anos, várias terapêuticas têm sido tentadas com o objetivo de controlar a inflamação de forma a reduzir os sintomas e complicações da doença. Os tratamentos estudados focam-se na atenuação da resposta imune e dos seus sinais (corticoides tópicos) ou na remoção do agente causal da resposta inflamatória (dieta de evicção ou elementar), na dilatação mecânica de estenoses, alteração dos efeitos de proteínas específicas na patogénese da eosinofilia esofágica (biológicos)³.

A IgA é a imunoglobulina mais abundante no corpo humano⁵ e desempenha um papel altamente especializado na imunidade das mucosas, no desenvolvimento de tolerância e na proteção contra a infeção⁶.

O défice seletivo de IgA é a imunodeficiência primária (IDP) mais comum, com uma frequência de 1 em cada 600 caucasianos. A maioria dos doentes é assintomática (85-90%) e são diagnosticados incidentalmente⁵.

Os critérios diagnósticos de ambas as patologias estão descritos no Quadro 1⁷.

Quadro 1. Critérios de diagnóstico da esofagite eosinofílica e do défice seletivo de IgA

Esofagite eosinofílica	Défice seletivo de IgA
Sintomas de disfunção esofágica: tipicamente intermitentes	<p>Pelo menos um dos seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suscetibilidade aumentada a infeções • Manifestações autoimunes • Familiar(es) afetado(s) <p>e diagnóstico após os 4 anos de idade; e níveis séricos de IgA<0,07mg/L, com IgG e IgM normais; e excluídas causas secundárias de hipogamaglobulinemia; e resposta normal dos Ac IgG a todas as vacinações; e exclusão de defeito de células T.</p>
Biópsia da mucosa esofágica: ≥15 eosinófilos por CGA (400x)	
pHmetria normal	
Sem melhoria com terapêutica com IBP em doses elevadas (até 2mg/kg/dia)	

CASO CLÍNICO

Adolescente do sexo masculino de 17 anos, com antecedentes pessoais de asma controlada e rinossinite crónica e sem antecedentes familiares de atopia. Medicado desde os 10 anos com montelucaste 10 mg id (diário) e budesonido/formoterol 160µg/4,5µg bid (bidiário) e budesonida pulverização nasal 64 µg id.

Em abril de 2011 recorre ao serviço de urgência (SU) por disfagia com vários dias de evolução. Referia episódios semelhantes desde os 13 anos de idade, com resolução sem necessidade de intervenção médica. Neste contexto, realiza endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsias esofágicas proximal (Z1) e distal (Z2). O exame histológico das biópsias esofágicas revelou uma “Z1: mucosa esofágica de aspeto hiperplásico e discretamente reativo, na superfície com infiltrado inflamatório intra-epitelial, predominantemente constituído por eosinófilos (15/CGA); Z2: alterações reacionais do epitélio pavimentoso estratificado e mostrando infiltrado inflamatório intra-epitelial, constituído predominantemente por eosinófilos (22/CGA) e focalmente com microabcessos de eosinófilos”. As biópsias do estômago, piloro e duodeno não evidenciaram alterações. Estabeleceu-se, então, o diagnóstico de EoE e iniciou terapêutica com pantoprazol 40 mg bid e fluticasona 250 µg tópica deglutida bid. Na EDA de controlo, realizada após 2 meses de terapêutica, mantinha eosinofilia esofágica (“... da lâmina própria observando-se infiltrado inflamatório eosinofílico de intensidade marcada em toda a espessura do epitélio, na superfície formando microabcessos.”).

Referenciado para consulta de Imunoalergologia em maio de 2011 para estudo de eventual sensibilização a aeroalergénios e alergénios alimentares. Sem noção de agravamento dos sintomas com a ingestão de um alimento específico. Ao exame objetivo com um peso de 60 kg, altura de 180 cm (IMC 18,5 kg/m²), rinolalia, rinoscopia com hipertrofia dos cornetos nasais inferiores e palidez da mucosa nasal.

Os testes cutâneos por picada (TCP) (Bial/Aristegui, Bilbao, Espanha) com aeroalergénios, foram realizados e

considerados positivos de acordo com os critérios GA²LEN, mostraram reatividade cutânea para *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Alternaria*. Os TCP com extratos comerciais de alimentos (Bial/Aristegui, Bilbao, Espanha), revelaram positividade para camarão, figo, espinafre e grão-de-bico. Embora não ingerisse estes alimentos com regularidade, negava uma relação entre o agravamento dos sintomas e a ingestão dos alimentos positivos nos TCP, bem como qualquer sintoma de alergia associado à sua ingestão destes.

Os resultados da investigação diagnóstica realizada encontram-se sumarizados no Quadro 2.

Dadas as alterações laboratoriais observadas, o diagnóstico de défice seletivo de IgA foi estabelecido e realizou estudo complementar com doseamento de subclasses IgG, de anticorpos anti gliadina IgG e antitransglutaminase IgG e exame parasitológico das fezes, com pesquisa de giardia.

Para além das medidas de evicção ambiental (ácaros e *Alternaria*), o doente foi medicado com fluticasona nasal (100µg/dia) e rupatadina (10mg/dia). Manteve terapêutica com pantoprazol 40mg bid, sucralfato 1000 mg/5 ml se agravamento dos sintomas de dispepsia, e fluticasona deglutida 250µg bid aquando do agravamento dos sintomas de disfagia e por períodos de 3 meses.

Durante o período de seguimento, apresentou um episódio de disfagia por ano até 2014, com resolução no domicílio com a terapêutica das agudizações. Durante 2015 e 2016 sem qualquer sintomatologia esofágica. No entanto, na EDA de controlo em fevereiro de 2016 apresentava “(...) esófago com estrias longitudinais, sem outras alterações (...)”. A histologia do esófago distal apresentava “(...) epitélio pavimentoso estratificado evidenciando ligeira acantose, mostrando infiltração difusa por eosinófilos com contagem de 40/CGA, com formação de abcessos superficiais”. Foi medicado com fluticasona deglutida 250µg bid durante 3 meses com resposta clínica favorável.

Submetido a septoplastia e turbinectomia em fevereiro de 2014, com melhoria franca dos sintomas de obstrução nasal, no entanto mantinha rinorreia anterior espo-

Quadro 2. Investigação complementar realizada

Hemograma com leucograma (08/2011)	Eritrócitos – $5,05 \times 10^{12}/L$ (4,5 – 5,5) Hemoglobina – 15,9 g/dL (13,0 – 17,0) Leucócitos – $7,9 \times 10^9$ g/L Eosinófilos – $1,0 \times 10^9$ g/L (0,02 – 0,5) Plaquetas – $233 \times 10^9/L$ (150-400)
Testes cutâneos por picada (mm) (07/2011)	Histamina – 5 <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> – 9 <i>Dermatophagoides farinae</i> – 5 <i>Alternaria</i> – 9 Camarão – 3 Figo – 4 Espinafre – 3 Grão-de-bico – 3
Imunoglobulinas séricas (08/2011)	IgA < 0,07 g/L (0,55 – 3,77) IgA de baixa concentração < 0,06 g/L IgG – 18,1 g/L (7,2 – 16,1) IgG1 – 11,6 g/L (4,05 – 10,11) IgG2 – 4,56 g/L (1,69 – 7,86) IgG3 – 0,87 g/L (0,11 – 0,85) IgG4 – 2,11 g/L (0,03 – 2,01) IgM – 0,9 g/L (0,47 – 2,00) IgE – 692,8 kU/L (0 – 100)
IgE específicas (02/2013)	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> > 100 kU/L (classe 6) <i>Dermatophagoides farinae</i> – 77,1 kU/L (classe 5) <i>Alternaria alternata</i> – 28,2 kU/L (classe 4) Camarão – 2,16 kU/L (classe 2)
Ac. anti gliadina deaminada IgA (09/2014)	Negativo
Ac. anti gliadina deaminada IgG (09/2014)	Negativo
Ac. antitransglutaminase IgA (09/2014)	Negativo
Exame parasitológico de fezes (3 amostras) (09/2014)	Negativo
Pesquisa de antígeno de giardia (fezes) (09/2014)	Negativo
Tomografia axial dos seios perinasais (12/2011)	“ <i>Volumoso pseudoquisto de retenção no seio maxilar esquerdo (...) hipertrofia inflamatória da mucosa de revestimento (...) preenchimento inflamatório de algumas células do labirinto etmoidal posterior (...) marcada hipertrofia da mucosa de revestimento da concha nasal inferior direita (...) e do segmento caudal da concha nasal inferior esquerda (...)</i> ”

radicamente, com boa resposta à terapêutica de crises (fluticasona nasal 100µg id e rupatadina 10mg id). Relativamente ao défice seletivo de IgA, realiza imunização da

gripe sazonal anualmente e antibioterapia precoce no caso de sintomas, não tendo apresentado infeções recorrentes ou sistémicas durante o período de seguimento.

DISCUSSÃO

Numerosos estudos têm demonstrado uma forte associação entre a EoE e a atopia, incluindo a alergia alimentar, dermatite atópica, asma, rinite e conjuntivite alérgica¹. Cerca de 50 a 60% destes doentes apresentam história de atopia, e 28-36% dos adultos e 40-93% das crianças com EoE apresentam manifestações de outra doença alérgica⁴.

Na criança, a sensibilização a aeroalergénios está presente em 79% e a alergénios alimentares em 75%, enquanto no adulto a sensibilização a aeroalergénios e alergénios alimentares está presente em 93% e 50%, respetivamente⁸. Os aeroalergénios mais frequentemente implicados são os pólenes (73% a 97%), contrariamente ao nosso doente.

Uma dieta de evicção baseada em TCP ou doseamento de IgE específicas induz uma remissão histológica em menos de um terço dos adultos, sendo esse valor um pouco superior nas crianças^{2,9}. Uma meta-análise revelou que esta abordagem dietética induziu uma remissão histológica em 45,5% dos doentes, com uma grande heterogeneidade (12-75%), indicando uma baixa reprodutibilidade². Na avaliação da precisão diagnóstica dos TCP em doentes pediátricos, obteve-se um valor preditivo positivo que variou entre os 26,3% e os 86,3%, dependendo do alimento avaliado. Já o seu valor preditivo negativo foi de >90% para diversos alimentos, excetuando o ovo, o trigo, a soja e o leite². Cada vez mais se demonstra que a utilidade dos TCP na identificação de desencadeantes é baixa nos adultos e variável nas crianças, pelo que não se recomenda uma dieta de eliminação com base nestes métodos de diagnóstico².

Modelos animais e humanos demonstraram que um processo inflamatório mediado por alergénios é o mecanismo-chave na patogénese da EoE¹. Mas contrariamente à asma e a outras patologias imunomediadas, a EoE não parece ser uma típica resposta mediada por IgE, mas um processo inflamatório predominantemente Th2 desencadeado por alergénios¹. A acumulação de eosinó-

filos no esófago ocorre em consequência da sobreexpressão de mediadores esofágicos pró-inflamatórios incluindo células T, mastócitos, citocinas (IL-13, IL-5 e IL-15), eotaxina, TGF- β 1 e fator de crescimento dos fibroblastos (FGF)¹. Vários estudos têm descrito uma predisposição familiar desta patologia. Geneticamente parece existir uma expressão aumentada (50 a 100 vezes) do gene da eotaxina-3 (proteína quimiotática de eosinófilos) nestes doentes⁴.

O défice seletivo de IgA é a IDP mais comum^{6,10}, com uma prevalência que varia entre continentes, com 5492 casos reportados na Europa, 1704 na América do Norte e 76 em África¹⁰. A maioria dos doentes com esta patologia são assintomáticos (85-90%) e são diagnosticados incidentalmente, mas esta deficiência pode ser associada a infeções respiratórias e gastrointestinais recorrentes¹⁰. Epidemiologicamente, esta patologia apresenta uma grande variação entre regiões geográficas. Está frequentemente associada a distúrbios autoimunes, alérgicos e neoplásicos. A associação com a patologia autoimune é particularmente interessante porque sugere uma ligação genética comum que poderá explicar essa variação geoe-pidemiológica⁶.

A patologia alérgica é comum nos doentes com défice seletivo de IgA, existindo estudos que reportam uma incidência de atopia entre os 13% e os 58% destes doentes. No entanto, história de alergia é mais frequente nos doentes mais jovens⁵.

Cada vez mais é reconhecido que o défice seletivo de IgA pode ser uma manifestação clínica ou estar associado a uma grande variedade de patologias. Está descrito que entre os doentes com patologia autoimune há um aumento da prevalência do défice de IgA, e o recíproco também é verdade⁶. Autoanticorpos, como anticorpos (Ac) contra sulfatida, Jo-1, cardiolipina, fosfatidilserina e colagénio podem ser doseados em doentes com esta patologia, mesmo que estes doentes não apresentem manifestações da doença⁵. Patologias como a doença de Graves, tireoide, lúpus eritematoso sistémico, doença celíaca, diabetes *mellitus* tipo I, miastenia *gravis*, artrite reumatoide,

púrpura trombocitopénica idiopática e anemia hemolítica autoimune encontram-se entre as mais frequentemente associadas¹⁰.

Num estudo de 2016 onde foi investigada a associação entre a EoE e a presença de genes associados a autoimunidade⁸, os autores descrevem uma taxa superior de diagnóstico de défice de IgA e IDCV em doentes com EoE, quando comparado com os controlos. Segundo os autores, isto pode ser devido à desregulação imune observada em ambas as patologias ou devido ao viés associado ao aumento do número de exames complementares de diagnóstico realizados em doentes com patologia gastrointestinal (por exemplo, EoE).

O caso vertente sugere uma possível relação entre os três distúrbios etiopatogénicos: EoE, défice seletivo de IgA e doença alérgica. Estão descritos casos da maior tendência para indivíduos com défice de IgA apresentarem desregulações imunológicas que aumentem a predisposição destes indivíduos para o desenvolvimento de patologia autoimune. Apesar de os autores não terem encontrado na literatura a descrição de casos em que ambas as patologias coexistam no mesmo indivíduo, o facto de ambas apresentarem bases imunológicas semelhantes parece levantar a possibilidade de a sua base etiopatogénica ser comum e que a existência de uma possa predispor ao desenvolvimento de outra.

Tal como descrito em estudos anteriores, neste caso também se verificou um atraso no diagnóstico da EoE. A maioria dos estudos reporta um atraso de diagnóstico em média de 2 anos após o início dos sintomas, indicando um baixo nível de suspeição para o diagnóstico desta patologia⁴.

Como descrito na literatura⁶, o diagnóstico de défice de IgA foi um achado incidental e o doente não apresentava qualquer sintoma relacionado com esta patologia. Os doentes que não apresentam qualquer sintoma não necessitam de qualquer terapêutica específica¹⁰. No entanto, a consciencialização e educação destes doentes é de extrema importância, particularmente para a prevenção de potenciais reações anafiláticas secundárias a transfusões sanguíneas⁵. Existem diversas abordagens no

seguimento destes doentes, incluindo monitorização periódica, tratamento da patologia alérgica ou autoimune associada, antibioterapia profilática ou mesmo prolongada e vacinação¹⁰.

Financiamento: Nenhum

Declaração de conflito de interesses: Nenhum

Contacto:

Rosa Anita Rodrigues Fernandes
Serviço de Imunoalergologia
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075 Coimbra
E-mail: rosa.fernandes.alergo@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Chen J, Kao J. Eosinophilic esophagitis: update on management and controversies. *BMJ* 2017;359:j4482.
2. Lucendo A, Molina-Infante J, Arias A, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017;5:335-58.
3. Peterson K, Boynton K. Which patients with eosinophilic esophagitis (EoE) should receive elemental diets versus other therapies? *Curr Gastroenterol* 2013;16:263.
4. Weinbrand-Goichberg J, Segal I, Ovadia A, Levine A, Dalal I. Eosinophilic esophagitis: An immune-mediated esophageal disease. *Immunol Res* 2013;56:249-60.
5. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2010. 30: 10-16.
6. Singh K, Chang C, Gershwin M. IgA deficiency and autoimmunity. *Autoimmun* 2014;13:163-77.
7. ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID 2017;1-28.
8. Peterson K, Firsz R, Fang J, Wong J, Smith K, Brady K. Risk of Autoimmunity in EoE and families: A population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2016;111:926-32.
9. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:107-18.
10. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA deficiency: Epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. *Scand J Immunol* 2017;85:3-12.