

# Esofagite eosinofílica

## *Eosinophilic esophagitis*

Data de receção / Received in: 19/05/2009

Data de aceitação / Accepted for publication in: 26/05/2009

Rev Port Imunoalergologia 2009; 17 (3): 215-224

Susana Piedade<sup>1</sup>, Ângela Gaspar<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Unidade de Imunoalergologia / *Immunoallergy Unit*, Hospital CUF – Descobertas, Lisboa.

<sup>2</sup> Serviço de Imunoalergologia / *Immunoallergy Department*, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central.

### RESUMO

A esofagite eosinofílica constitui uma doença inflamatória do esófago, mundialmente emergente, caracterizada pela infiltração significativa e isolada da mucosa esofágica por eosinófilos. A sintomatologia de apresentação revela-se bastante variável, mas frequentemente manifesta-se como uma doença de refluxo gastroesofágico que não responde à terapêutica anti-refluxo. O impacto alimentar esofágico e o desenvolvimento de estenoses esofágicas são complicações graves que podem ocorrer, com necessidade de remoção urgente do alimento e dilatação esofágica via endoscópica, respectivamente. A potencial gravidade destes sintomas justifica a importância do reconhecimento e do tratamento da doença, sobretudo tendo em conta que a sua prevalência tem vindo a aumentar na última década. A presente revisão sumariza o actual conhecimento sobre epidemiologia, apresentação clínica, possíveis mecanismos fisiopatológicos, história natural, abordagem diagnóstica e terapêutica desta condição.

**Palavras-chave:** Epidemiologia, esofagite eosinofílica, etiopatogenia, diagnóstico, história natural, tratamento.

### ABSTRACT

*Eosinophilic esophagitis is a worldwide emergent inflammatory disease of the oesophagus, characterized by isolated and significant eosinophilic infiltration of the oesophagus mucosa. Presentation symptoms are highly variable, but frequently mimic a gastroesophageal reflux disease nonresponsive to anti-reflux therapy. Oesophageal food impaction and strictures requiring urgent endoscopic food removal and balloon dilatation, respectively, are serious complications that might occur. The potential severity of these symptoms justifies the importance of proper recognition and management of the disease, especially given its increasing prevalence in the last decade. The present review summarizes the available evidence on epidemiology, clinical presentation, possible pathophysiological mechanisms, natural history, diagnostic and therapeutic management of this condition.*

**Key-words:** *Eosinophilic esophagitis, epidemiology, etiopathogenesis, diagnosis, natural history, treatment.*

## INTRODUÇÃO

A esofagite eosinofílica, também denominada esofagite alérgica, esofagite eosinofílica primária ou esofagite eosinofílica idiopática<sup>1</sup>, constitui uma doença inflamatória do esófago que atinge crianças e adultos, sendo caracterizada pela infiltração significativa e isolada da mucosa esofágica por eosinófilos, associada a sintomatologia clínica de disfunção esofágica. A histologia da mucosa do restante tracto gastrointestinal é normal e outras causas de eosinofilia esofágica, como a doença de refluxo gastroesofágico (DRGE), doença inflamatória do intestino e infecção parasitária, deverão ser excluídas. Geralmente, a exclusão da DRGE faz-se pela persistência dos sintomas e da inflamação eosinofílica da mucosa esofágica, apesar da terapêutica com inibidor da bomba de protões (IBP) em doses elevadas ou pela associação a pH-metria normal do esófago distal.

Actualmente, não existem sintomas, alterações ao exame objectivo, biomarcadores serológicos ou achados endoscópicos patognomónicos desta entidade. A biopsia esofágica via endoscópica é imprescindível para estabelecimento do diagnóstico, sendo a esofagite eosinofílica histologicamente definida pela presença de 15 ou mais eosinófilos por campo de grande ampliação (CGA), de forma isolada, na mucosa do esófago<sup>2</sup>.

Os alimentos mostram-se causa de esofagite eosinofílica através do impacto das dietas de evicção ou de uma dieta elementar. Constitui também uma eficaz opção terapêutica a corticoterapia tópica deglutida. Trata-se, no entanto, de uma doença crónica, de carácter recidivante e com potencial associação a alterações estruturais importantes do esófago.

## EPIDEMIOLOGIA

A esofagite eosinofílica é uma doença de distribuição mundial, recentemente reconhecida, surgindo apenas nos últimos 30 anos publicações acerca desta patologia, datando a quase totalidade da última década<sup>3</sup>; evoluiu-se assim de relatos iso-

lados de casos clínicos no final da década de 70<sup>4,5</sup>, para um recente consenso de abordagem diagnóstica e terapêutica destes doentes, crianças e adultos, pela Associação Gastroenterológica Americana e pela Sociedade Norte-Americana de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica<sup>2</sup>.

Mas estaremos nós a assistir a uma verdadeira emergência de novos casos ou apenas a tomar consciência de uma entidade clínica primária, até então não reconhecida como tal e, portanto, subdiagnosticada? Existem dois importantes estudos<sup>6,7</sup> que avaliaram a incidência e a prevalência da esofagite eosinofílica em diferentes grupos etários. Um estudo norte-americano, por Noel e colaboradores, que envolveu uma população de crianças e encontrou uma incidência anual de 12,8 casos por cada 100 000 habitantes e uma prevalência de 43/100 000, reflectindo um aumento da ordem de 4 vezes num período de 3 anos (9,9/100 000 em 2000 para 43/100 000 em 2003)<sup>6</sup>. Um estudo suíço que envolveu uma população de adultos, encontrou uma incidência anual de 1,7/100 000 adultos, verificando um aumento significativo da prevalência da esofagite eosinofílica (15 vezes em 18 anos), também neste grupo etário, que se estima actualmente na ordem de 30 por cada 100 000 habitantes<sup>7</sup>. A salientar ainda o facto de esta doença poder assumir em determinados subgrupos uma maior relevância (Quadro 1)<sup>6-16</sup>, nomeadamente em crianças com esofagite e sintomatologia sugestiva de refluxo, entre as quais a frequência da esofagite eosinofílica poderá ser superior a 9%<sup>11</sup>.

Apesar da maioria dos estudos não serem primariamente epidemiológicos, os dados demográficos dos doentes identificados suportam achados comuns. Mais de 2/3 dos doentes com esofagite eosinofílica são do sexo masculino, por razões ainda desconhecidas. Um estudo norte-americano, por Assa'ad e colaboradores, confirmou a impressão clínica de que a maioria dos doentes é de raça caucasiana (94,4%)<sup>17</sup>.

Relativamente à distribuição por idade, no adulto, a esofagite eosinofílica manifesta-se tipicamente entre a terceira e a quarta décadas de vida, apesar de casos descritos em doentes com 75 e 82 anos<sup>18,19</sup>. Na criança parece ser mais frequente entre os 5 e os 10 anos<sup>3</sup>.

**Quadro I.** Estudos epidemiológicos avaliando esofagite eosinofílica em diferentes populações (adaptado de Chehade e colaboradores<sup>3</sup>)

Estudo	Tipo	População	Faixa etária	Localização	Datas	Prevalência ou percentagem de doentes estudados
Noel <i>et al.</i> <sup>6</sup>	R	CE / CM	C	EUA	2003	43/100 000
Straumann <i>et al.</i> <sup>7,8</sup>	P	CE / CM	A	Suíça	2007	30/100 000
Ronkainen <i>et al.</i> <sup>9</sup>	P	Indivíduos sintomáticos / PG	A	Suécia	1998	0,4%
Cherian <i>et al.</i> <sup>10</sup>	R	CE / CM	C	Austrália	2004	8,9/100 000
Liacouras <i>et al.</i> <sup>11</sup>	P	Doentes com sintomas de refluxo e esofagite / CM	C	EUA	1993-1995	9,3%
Fox <i>et al.</i> <sup>12</sup>	R	Doentes com esofagite / CM	C	EUA	1997-2002	6,8%
Esposito <i>et al.</i> <sup>13</sup>	R	Doentes com esofagite / CM	C	Itália	2000-2004	3,5%
Byrne <i>et al.</i> <sup>14</sup>	R	Doentes com impacto alimentar esofágico / CM	A	EUA	1999-2004	11%
Desai <i>et al.</i> <sup>15</sup>	P	Doentes com impacto alimentar esofágico / CM	A	EUA	2000-2003	54%
Kerlin <i>et al.</i> <sup>16</sup>	P	Doentes com impacto alimentar esofágico / CM	A	Austrália	2002-2004	48%

**R** – retrospectivo; **P** – prospectivo; **CE** – consulta externa; **CM** – centro médico; **PG** – população geral; **C** – crianças; **A** – adultos

A epidemiologia da esofagite eosinofílica em crianças com patologia neurológica de base ainda não foi devidamente explorada, apesar de a associação frequente entre estas patologias ter sido descrita por alguns autores. No entanto, não se sabe se a sua prevalência é de facto superior nesta população ou se o clínico estará mais atento na procura desta patologia<sup>20</sup>.

Apesar de não ser conhecida a prevalência da esofagite eosinofílica em crianças com patologia respiratória primária, a sua existência deverá ser considerada em crianças com estridor, hipertrofia das vegetações adenóides, laringites, estenose suglótica<sup>21</sup> ou pneumonias de repetição ou aspiração.

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A existência de um hiato temporal significativo, que pode ser mais ou menos prolongado, entre o início dos sintomas e o diagnóstico da patologia, é frequentemente referida pelos

vários autores. Relativamente à apresentação clínica da doença, há a salientar o facto de a esofagite eosinofílica se manifestar como uma DRGE, embora o panorama seja extremamente variável e dependente da faixa etária do doente em causa. Geralmente no lactente e nas crianças em idade pré-escolar, a má progressão estatoponderal, a regurgitação alimentar, os vómitos e a recusa alimentar são as manifestações mais frequentes. Na criança em idade escolar, a regurgitação alimentar, os vómitos, a epigastralgia e a pirose constituem o quadro clínico habitual. No adolescente e no adulto com esofagite eosinofílica, são queixas típicas o impacto alimentar, a disfagia intermitente e a dor torácica<sup>22</sup>.

Um episódio de impacto alimentar grave requerendo a remoção endoscópica do alimento corresponde a uma forma frequente de apresentação da doença, particularmente na adolescência. Muitas vezes trata-se de uma disfagia de longa evolução, ligeira e intermitente. Muitos indivíduos referem sintomatologia com anos de evolução, que terá sido ignorada, compensada ou atribuída por exemplo

ao facto de não mastigar bem os alimentos ou efectuar-lo de forma demasiado rápida.

O desconhecimento da esofagite eosinofílica como uma entidade clínica cada vez mais frequente e de significativo impacto na saúde das crianças e adultos afectados pode inclusivamente permitir interpretar esta doença como do foro psiquiátrico, tal é a sua possível repercussão, não só no estado físico, como psicológico, do doente<sup>23</sup>.

## HISTÓRIA NATURAL

O intervalo de tempo mediado entre o início dos sintomas e a idade do diagnóstico, num estudo de Straumann e colaboradores, foi em média de 4,3 anos, variando entre 1 e 13 anos<sup>24</sup>, o que suporta a sua designação de crónica, assim como a frequente ocorrência de recidivas após suspensão da terapêutica.

A actividade da doença revela-se extremamente variável, independentemente da intervenção terapêutica, existindo evidência de remissões espontâneas em adultos e crianças com esofagite eosinofílica.

Até à data foram identificados dois factores preditivos da evolução clínica da doença; a eosinofilia periférica no doente adulto parece associar-se a mais episódios de disfagia<sup>25</sup> e, crianças com formas IgE mediadas da doença, respondem menos favoravelmente ao tratamento com corticosteróides, comparativamente às crianças com formas não alérgicas da doença<sup>26</sup>.

Tem sido também sugerida uma flutuação da actividade da doença dependente da exposição a aeroalergénios, nomeadamente pólenes. Existem relatos de casos clínicos de doentes com alergia respiratória e sensibilização a pólenes que referem agravamento dos sintomas de esofagite eosinofílica durante a época polínica, a par de uma infiltração eosinofílica paralela<sup>27</sup>. Para além disso, também o facto de se verificar uma variação sazonal na incidência da esofagite eosinofílica, com as mais baixas taxas de diagnóstico durante o Inverno<sup>28</sup>, sugere a possibilidade da participação de aeroalergénios na patogenia desta doença.

A inflamação crónica da mucosa esofágica faz prever um processo irreversível de remodelação e progressão para fibrose e estenose esofágica, que se desconhece se dependente do processo inflamatório subjacente e se prevenível pelas medidas terapêuticas.

Várias doenças inflamatórias, crónicas e imunológicas do tracto gastrointestinal, comportam um risco aumentado de desenvolvimento de neoplasias malignas locais e, para além disso, doenças eosinofílicas crónicas caracterizam-se pela presença de clones de células T anormais e risco aumentado para doenças linfoproliferativas. Straumann e colaboradores não encontraram neoplasias malignas ou displasias locais, evidência de clones de células T anormais ou de doença linfoproliferativa em 30 doentes estudados com um *follow-up* até 11,5 anos<sup>25</sup>. Desta forma, os autores reconhecem o risco de desenvolvimento de neoplasias malignas como baixo, mas sugerem vigilância apertada até que mais estudos o confirmem.

## ETIOPATOGENIA

A etiopatogenia permanece por esclarecer, embora pareça estar em causa uma resposta imune anormal e associação a doença alérgica. À semelhança do que acontece noutras doenças alérgicas, histopatologicamente, a esofagite eosinofílica é caracterizada por um infiltrado inflamatório da camada epitelial do esófago, que se traduz por elevado número de linfócitos T, células dendríticas, mastócitos e eosinófilos. Os eosinófilos constituem no entanto a imagem de marca desta patologia e são critério de diagnóstico. A importância relativa destas células inflamatórias e dos seus mediadores e as suas interacções ainda estão por esclarecer. No entanto, as várias células imunes a residir na mucosa esofágica parecem estar activadas e contribuir para o fenótipo alérgico da esofagite eosinofílica. Assim, a etiologia alérgica desta doença é também sugerida pela presença de números aumentados de mastócitos e um ambiente citocínico de perfil Th2 na mucosa esofágica<sup>29</sup>. Por outro lado, com frequência, há história pessoal

e/ou familiar de doença alérgica em doentes com esofagite eosinofílica. Estudos têm revelado que a maioria dos doentes, sobretudo crianças, são atópicos, sensibilizados a aeroalergénios e/ou alimentos, mesmo quando não existem antecedentes pessoais de doença alérgica<sup>30</sup>.

A implicação da alergia alimentar tem sido justificada com base, não só na elevada frequência de sensibilização a alimentos encontrada nestes doentes, como também na evidência, por vários estudos, da resposta clínica e histológica na sequência de dietas de evicção alimentar. A reintrodução dos alimentos foi também responsável pela recorrência dos sintomas de esofagite eosinofílica, provando a relação causal entre a esofagite eosinofílica e os antígenos alimentares<sup>31</sup>.

A reacção imunológica aos alimentos crê-se mista, envolvendo reacções alérgicas IgE e não IgE mediadas. Os alimentos geralmente implicados são o leite de vaca, o ovo, a soja, o amendoim, os frutos secos, o trigo, o milho, o peixe, os crustáceos e os moluscos<sup>17,30,32</sup>.

Tem sido descrita uma predisposição familiar desta patologia<sup>23,33,34</sup>. Em termos genéticos, parece existir uma expressão aumentada (50 a 100 vezes) do gene da eotaxina-3 (proteína quimiotáctica de eosinófilos) nestes doentes, relativamente a indivíduos normais ou doentes com esofagite crónica<sup>2,35</sup>.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de esofagite eosinofílica é necessariamente clínico e histológico e são critérios de diagnóstico

a presença de sintomas de disfunção esofágica, a biopsia esofágica com  $\geq 15$  eosinófilos por CGD (400x) e a pH-metria normal do esófago distal e/ou ausência de resposta à terapêutica antiácida com IBP em doses elevadas (até 2mg/kg/dia)<sup>2</sup>. A infiltração eosinofílica da mucosa esofágica deverá constituir um fenómeno isolado no que respeita à mucosa dos restantes órgãos do tracto gastrointestinal superior, pelo que as biopsias da mucosa gástrica e duodenal serão imprescindíveis e devem ser normais, caso contrário será de reequacionar a hipótese diagnóstica de esofagite eosinofílica (Quadro 2).

Na abordagem diagnóstica do doente, a endoscopia digestiva alta (EDA) constitui um exame complementar imprescindível. Macroscopicamente, podemos encontrar alterações inespecíficas (eritema, edema, friabilidade) e alterações sugestivas, mas não patognomónicas, de esofagite eosinofílica, como presença de estrias lineares, anéis concêntricos, estreitamentos proximais, exsudado pontiforme esbranquiçado e ausência da rede vascular<sup>2</sup>.

A biopsia da mucosa esofágica deverá cobrir os três terços do esófago e terá um número aconselhado de seis amostras. Para além da elevada contagem de eosinófilos, critério diagnóstico, podem ser ainda observados micro-abcessos eosinofílicos que correspondem a aglomerados de 40 ou mais eosinófilos.

A avaliação alergológica do doente revela-se importante após confirmação histológica do diagnóstico de esofagite eosinofílica, no sentido de se poder identificar alergénios alimentares potencialmente implicados na etiopatogenia da doença. Os testes de sensibilidade cutânea por picada (TC) com alimentos reflectem as reacções alérgicas IgE mediadas

**Quadro 2.** Critérios para diagnóstico de esofagite eosinofílica. Diagnóstico diferencial com DRGE

Esofagite eosinofílica	DRGE
Sintomas de disfunção esofágica: tipicamente intermitentes	Sintomas de disfunção esofágica: persistentes
pHmetria: tipicamente pHmetria normal do esófago distal	pHmetria: refluxo gastroesofágico moderado a grave
Terapêutica com IBP em doses elevadas: sem melhoria	Terapêutica com IBP: melhoria clínica significativa
Biopsia da mucosa esofágica: $\geq 15$ eosinófilos por CGA	Biopsia da mucosa esofágica: $< 10$ eosinófilos por CGA

para antigénios alimentares. Já os testes epicutâneos com alimentos avaliam e reflectem as reacções alérgicas não IgE mediadas, celulares. Spergel e colaboradores<sup>36</sup> avaliaram os valores preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN) dos TC para alérgenos alimentares a título individual, variando entre, respectivamente: leite 96%/58%, ovo 85%/75%, soja 70%/69%, trigo 78%/65%, milho 57%/71% e amendoim 78%/98%<sup>36</sup>. O VPP dos TC foi superior a 75% para leite, ovo, trigo e amendoim.

À semelhança do evidenciado para os TC, os VPP e VPN dos testes epicutâneos variaram de alimento para alimento. A sensibilidade e a especificidade destes testes variaram entre 78-99% e 43-89%, respectivamente. De qualquer forma, e apesar de mais sensíveis na avaliação de sensibilização alimentar nos doentes com esofagite eosinofílica relativamente aos doentes com dermatite atópica, estes testes continuam a carecer de standardização de procedimento e são de difícil interpretação. A combinação dos TC e dos testes epicutâneos revelou-se mais eficaz e foi associada a um VPN que variou entre 88 e 100% para todos os alimentos, excepto para o leite (41%)<sup>36</sup>.

O doseamento sérico de IgE específicas para alimentos não parece correlacionar-se suficientemente bem com o resultado histológico da evicção do antigénio alimentar, não sendo recomendado na avaliação alergológica de base destes doentes com o intuito de conduzir a manipulação de dietas alimentares.

Desta forma, os únicos indicadores realmente valorizáveis serão a resposta clínica e histológica de esofagite recorrente na sequência da ingestão do alimento em causa.

A existência de sensibilização a aeroalergénios deverá ainda ser avaliada, dada a sua elevada frequência e eventual implicação na abordagem do doente com esofagite eosinofílica.

A avaliação laboratorial destes doentes não apresenta valor diagnóstico. Existem, no entanto, dois parâmetros que poderão ser informativos: até cerca de 50% dos doentes poderão apresentar eosinofilia periférica, apesar de raramente se encontrarem valores superiores a 1500 eosinófilos/mm<sup>3</sup> e de corresponder a um parâmetro não específico; o nível de IgE total surge aumentado na maioria dos doentes (60 a 78%)<sup>2</sup>.

Actualmente, não existem outros biomarcadores com suficiente valor preditivo positivo ou negativo que justifique a sua utilização numa primeira abordagem diagnóstica. Foram investigadas correlações entre várias citocinas do sangue e dos tecidos e, apesar de terem sido encontrados resultados com significado estatístico, a correlação não foi suficientemente forte para suplantar a histologia. Não existem portanto recomendações actuais para a avaliação sistemática de biomarcadores nestes doentes<sup>37,38</sup>.

A pHmetria, habitualmente normal, deverá ser realizada para permitir estabelecer o diagnóstico da doença, excluindo a existência de refluxo gastroesofágico significativo e tratável com terapêutica antiácida. A realização da radiografia com contraste e/ou da manometria esofágica nestes doentes não faz parte da abordagem diagnóstica, mas poder-se-á justificar por exemplo nos doentes adolescentes ou adultos, em que a disfagia, particularmente se grave, constitui o principal sintoma de apresentação da doença. A motilidade esofágica dos doentes com esofagite eosinofílica ainda não se encontra bem caracterizada. Os resultados obtidos em manometrias esofágicas efectuadas nestes doentes são extremamente variáveis e incluem achados que vão desde uma peristalse normal a ineficaz (particularmente após as refeições), incluindo espasmos esofágicos difusos, acalásia, aperistalse, alterações motoras não específicas e contracções de grande amplitude, sobretudo no esfago distal. A etiopatogenia da disfagia em doentes com esofagite eosinofílica é provavelmente multifactorial, mas mais estudos serão necessários para determinar a relação entre a infiltração eosinofílica, as alterações da motilidade e os sintomas de disfagia<sup>39</sup>.

A exclusão da DRGE faz parte da marcha diagnóstica da esofagite eosinofílica (Quadro 2); no entanto, existem outras doenças que podem fazer diagnóstico diferencial com a esofagite eosinofílica, destacando-se: a alergia alimentar, a gastrite (nomeadamente, a gastrite a *Helicobacter pylori*), a gastroenterite eosinofílica, a úlcera péptica, a estenose esofágica, a infecção parasitária, a esofagite viral (herpes ou citomegalovírus) ou fúngica (*Candida albicans*), a doença de Crohn e as doenças do tecido conjuntivo<sup>2,40</sup>.

## TRATAMENTO

A abordagem terapêutica desta entidade clínica assenta na eliminação do estímulo alergénico, na obtenção do controlo sintomático e na indução de remissão prolongada da doença. Existem três tipos de intervenções possíveis: a intervenção na dieta alimentar, o tratamento farmacológico e, em situações extremas e emergentes (impacto alimentar ou estenose esofágica graves), o tratamento endoscópico. A dilatação esofágica nestes doentes não será uma terapêutica de primeira linha, dado associar-se a um risco elevado de dor, hemorragia e perfuração<sup>40</sup>.

Existem três tipos de dieta alimentar de evicção a utilizar nestes doentes: a dieta de evicção dos alimentos conhecidos como mais alergénicos, a dieta de evicção guiada pelos resultados da avaliação alergológica e a dieta elementar baseada numa fórmula de aminoácidos (DEFA)<sup>41</sup>.

Um exemplo de dieta de evicção dos alimentos conhecidos como mais alergénicos é a dieta de evicção de seis alimentos (leite, ovo, peixe/marisco, frutos secos/amendoim, soja e trigo) que Kagalwalla e colaboradores demonstraram ser eficaz em 74% de crianças e adolescentes com esofagite eosinofílica tratadas com esta dieta. Neste mesmo estudo, uma outra amostra de crianças foi tratada com DEFA, que revelou uma eficácia de 88%<sup>42</sup>. Esta última versão de abordagem dietética da esofagite eosinofílica é considerada por vários autores a terapêutica alimentar mais eficaz na indução de remissão clínica e histológica desta doença<sup>41</sup>. O primeiro trabalho data de 1995, por Kelly e colaboradores, num grupo de 10 crianças com sintomatologia de refluxo refractária à terapêutica antiácida (inclusivamente seis casos de fundoaplicação de Nissen prévia)<sup>31</sup>. Mais tarde, um estudo de grandes dimensões, realizado por Liacouras e colaboradores, confirma a excelente eficácia desta forma de abordagem terapêutica da esofagite eosinofílica, com base no facto de em 158 das 160 crianças tratadas com DEFA se alcançar resolução sintomática e histológica da esofagite eosinofílica<sup>43</sup>. Contudo, trata-se de uma dieta com sabor pouco agradável e de elevado custo, aspectos que dificultam a adesão tera-

pêutica. Por outro lado, a reintrodução dos alimentos, para além de implicar um elevado número de reavaliações endoscópicas, associa-se em grande parte dos casos a recidiva sintomática e da inflamação eosinofílica.

A dieta de evicção personalizada, com base nos resultados da avaliação alergológica do doente, tem-se revelado também bastante eficaz (76%)<sup>44</sup> e de mais fácil aceitação. Geralmente preconizada por um período mínimo de seis semanas<sup>41</sup>, esta dieta vem também facilitar a reintrodução dos alimentos em evicção na dieta do doente e pode, em alguns casos, necessitar de complementação nutricional.

Relativamente ao tratamento farmacológico da esofagite eosinofílica, e de acordo com o consenso internacional, deverá ser feito um ciclo empírico de terapêutica antiácida com IBP em doses elevadas (2mg/kg/dia, até um máximo de 40-80mg/dia), previamente à realização de uma EDA com biopsia esofágica diagnóstica<sup>2,45</sup>. Este tipo de terapêutica terá também indicação em casos de esofagite eosinofílica já estabelecida, uma vez que estes doentes apresentam muitas vezes sintomatologia de refluxo na sequência da inflamação esofágica eosinofílica crónica e das alterações da motilidade esofágica.

A corticoterapia tópica deglutida constitui o tratamento primário quando os testes alergológicos não identificaram alimentos potencialmente implicados. Trata-se de uma terapêutica eficaz e bem tolerada nos vários estudos publicados<sup>2,45</sup>, mas que se associa a uma elevada percentagem (até 50%) de recidivas após interrupção, obrigando à sua reinstauração. A técnica de execução da fluticasona em inalador pressurizado exige-se bem feita, sob pena de não se conseguir deposição do fármaco sobre a mucosa esofágica durante o tempo suficiente para a sua absorção e acção tópica. Assim, o fármaco não deverá ser inalado e o doente deve permanecer 30 minutos sem beber ou comer após efectuar a deglutição. As preparações que têm sido utilizadas como corticoterapia tópica deglutida são o propionato de fluticasona (em doses de 440 a 1760µg/dia) em inalador pressurizado e uma suspensão oral viscosa de budesonido (em doses de 1 a 2mg/dia, associada a 5g de sucralose). A fluticasona deglutida tem sido associada a uma eficácia entre

os 50 e os 95%<sup>32,40,45</sup>, provavelmente dependendo da dose utilizada e da duração do tratamento que, nos diferentes estudos, varia geralmente entre as 4 e as 12 semanas<sup>45</sup>. Aceves e colaboradores reportaram resolução histológica e melhoria sintomática em 80% dos doentes com esofagite eosinofílica tratados com a suspensão de budesonido<sup>46,47</sup>; esta preparação parece no entanto condicionar uma menor adesão terapêutica, dado o seu paladar e forma de administração, comparativamente com a fluticasona deglutida. Esta forma de abordagem terapêutica anti-inflamatória tópica tem sido associada a baixas taxas de efeitos adversos; contudo, Schaefer e colaboradores reportaram a ocorrência de 6 casos (15%) de candidíase esofágica em 40 doentes tratados com propionato de fluticasona<sup>48</sup>.

A corticoterapia sistémica poderá ser considerada como terapêutica de curto prazo e de último recurso, nomeadamente em casos de disfagia grave ou vómitos intratáveis; trata-se de uma terapêutica que, apesar de eficaz, se associa a uma elevada taxa de recidiva clínica e histológica e a um extenso leque de potenciais efeitos adversos, não devendo ser considerada uma opção na abordagem terapêutica a longo prazo da esofagite eosinofílica.<sup>45,48</sup>

São também fármacos utilizados no tratamento destes doentes os antagonistas dos receptores dos leucotrienos. Em doze adultos com esofagite eosinofílica, Attwood e colaboradores utilizaram o montelucaste (em doses de 20 a 40 mg/dia), conseguindo o controlo clínico da doença, mas, aparentemente, sem interferência a nível histológico<sup>49</sup>. O mepolizumab (anticorpo monoclonal humanizado contra a interleucina 5) poderá constituir uma opção terapêutica futura, associando-se a resultados bastante promissores, com remissão clínica e histológica da esofagite eosinofílica<sup>50,51</sup>.

Apesar de permanecer em debate a questão de tratar ou não a esofagite eosinofílica histologicamente confirmada na ausência de sintomas, Liacouras e outros especialistas nesta área aconselham o seu tratamento, dado o conhecido risco a longo prazo de remodelação, fibrose e potencial estenose esofágica<sup>52</sup>.

O tratamento de outras doenças alérgicas associadas, nomeadamente no que respeita à evicção de alérgenos am-

bientais, deverá ser sempre considerado, uma vez que poderá ter um papel na evolução da esofagite eosinofílica<sup>40</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A esofagite eosinofílica é uma doença de prevalência crescente, muitas vezes subestimada por mimetizar a DRGE, podendo ter implicações significativas na qualidade de vida dos indivíduos afectados, sendo a disfagia intermitente e o impacto alimentar manifestações típicas, habitualmente observadas em adolescentes e adultos. Frequentemente está associada a atopia e a alergia alimentar. É uma doença crónica que geralmente requer um tratamento a longo prazo; no entanto, não existe um tratamento específico único que seja indicado para todos os doentes (crianças ou adultos). As várias formas de intervenção, desde a restrição alimentar, ao tratamento farmacológico e à dilatação esofágica, têm revelado ser eficazes, devendo ser seleccionadas e adaptadas caso a caso. A corticoterapia deglutida, eficaz e bem tolerada, associa-se a frequentes recidivas. As perspectivas futuras com o mepolizumab parecem promissoras. Independentemente da terapêutica instituída, a reavaliação endoscópica e histológica e o *follow-up* destes doentes são imprescindíveis, não só para avaliar a eficácia das medidas instituídas, como para prevenir possíveis complicações a longo prazo, como fibrose, estenose e distúrbios funcionais do esófago. Mais estudos são necessários para clarificar aspectos relacionados com a etiopatogénese e com a história natural desta entidade clínica que permanecem até à data por esclarecer, assim como para otimizar a abordagem terapêutica da doença.

**Declaração de potenciais conflitos de interesse:** Nenhum declarado.

*Contacto / Contact:*

Susana Piedade

Unidade de Imunoalergologia, Hospital CUF-Descobertas  
Rua Mário Botas, 1990-050 Lisboa, Portugal

E-mail: susanapiedade@sapo.pt



## REFERÊNCIAS

1. Gonsalves N. Eosinophilic esophagitis: history, nomenclature, and diagnostic guidelines. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:1-9.
2. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al; First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium (FIGERS) Subcommittees. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133:1342-63.
3. Chehade M, Sampson HA. Epidemiology and etiology of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:33-44.
4. Dobbins JW, Sheahan DG, Behar J. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterology* 1977;72:1312-6.
5. Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978;74:1298-301.
6. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004;351:940-1.
7. Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:418-9.
8. Portmann S, Heer R, Bussmann C. Epidemiology of eosinophilic esophagitis: data from a community-based longitudinal study work carried out by the Swiss EE study group, Switzerland. *Gastroenterology* 2007; 132:609.
9. Ronkainen J, Talley NJ, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, et al. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population-based Kalixanda study. *Gut* 2007;56:615-20.
10. Cherian S, Smith NM, Forbes DA. Rapidly increasing prevalence of eosinophilic oesophagitis in Western Australia. *Arch Dis Child* 2006;91:1000-4.
11. Liacouras CA, Wenner WJ, Brown K, Ruchelli E. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:380-5.
12. Fox VL, Nurko S, Furuta GT. Eosinophilic esophagitis: it's not just kid's stuff. *Gastrointest Endosc* 2002;56:260-70.
13. Esposito S, Marinello D, Paracchini R, Guidali P, Oderda G. Long-term follow-up of symptoms and peripheral eosinophil counts in seven children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:452-6.
14. Byrne KR, Panagiotakis PH, Hilden K, Thomas KL, Peterson KA, Fang JC. Retrospective analysis of esophageal food impaction: differences in etiology by age and gender. *Dig Dis Sci* 2007;52:717-21.
15. Desai TK, Stecevic V, Chang CH, Goldstein NS, Badizadegan K, Furuta GT. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc* 2005;61:795-801.
16. Kerlin P, Jones D, Remedios M, Campbell C. Prevalence of eosinophilic esophagitis in adults with food bolus obstruction of the esophagus. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:356-61.
17. Assa'ad AH, Putnam PE, Collins MH, Akers RM, Jameson SC, Kirby CL, et al. Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: an 8-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:731-8.
18. Stevoff C, Rao S, Parsons W, Kahrilas PJ, Hirano I. EUS and histopathologic correlates in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2001;54:373-7.
19. Evrard S, Louis H, Kahaleh M, Zalcmann M, Nagy N, El Nakadi I, et al. Idiopathic eosinophilic oesophagitis: atypical presentation of a rare disease. *Acta Gastroenterol Belg* 2004;67:232-5.
20. Putnam P. Eosinophilic esophagitis in children: clinical manifestations. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:11-23.
21. Thompson D, Orvidas L. Otorhinolaryngologic manifestations of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:91-8.
22. Straumann A. The natural history and complications of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:99-118.
23. Piedade S, Chambel M, Gaspar A, Loureiro V, Oliveira M, Cabral J. Esofagite eosinofílica em dois irmãos: predisposição familiar? *Endonews* 2008;24:8-11.
24. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vögtlin J. Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. *Schweiz Med Wochenschr* 1994;124:1419-29.
25. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 2003;125:1660-9.
26. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, Kirby C, Jameson SC, Buckmeier BK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2006; 131:1381-91.
27. Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis [Letter]. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:796-7.
28. Wang FY, Gupta SK, Fitzgerald JF. Is there a seasonal variation in the incidence or intensity of allergic eosinophilic esophagitis in newly diagnosed children? *J Clin Gastroenterol* 2007;41:451-3.
29. Chehade M. Translational research on the pathogenesis of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:145-56.
30. Assa'ad A. Eosinophilic esophagitis: association with allergic disorders. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:119-32.
31. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid based formula. *Gastroenterology* 1995;109:1503-12.
32. Piedade S, Gaspar A, Paiva M, Santos F, Afonso I, Flores H, et al. Esofagite eosinofílica: do diagnóstico à abordagem terapêutica e follow-up. *Rev Port Imunoalergologia* 2008;16(Supl.1):37.
33. Patel SM, Falchuk KR. Three brothers with dysphagia caused by eosinophilic esophagitis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2005; 61:165-7.

34. Collins MH, Blanchard C, Abonia JP, Kirby C, Akers R, Wang N, et al. Clinical, pathologic, and molecular characterization of familial eosinophilic esophagitis compared with sporadic cases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:621-9.
35. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, Mishra A, Fulkerson PC, Abonia JP, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest* 2006;116:536-47.
36. Spergel JM, Brown-Whitehorn T, Beausoleil JL, Shuker M, Liacouras CA. Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:509-11.
37. Putnam P. Evaluation of the child who has eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009;29:1-10.
38. Straumann A. Clinical evaluation of the adult who has eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009;29:11-8.
39. Nurko S, Rosen R. Esophageal dysmotility in patients who have eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:73-89.
40. Franciosi JP, Liacouras CA. Eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin Am* 2009;29:19-27.
41. Spergel JM, Shuker M. Nutritional management of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:179-94.
42. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, Hess T, Nelson SP, Emerick KM, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1097-102.
43. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeo E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1198-206.
44. 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;95:336-43.
45. Liacouras CA. Pharmacologic treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:169-78.
46. Aceves SS, Dohil R, Newbury RO, Bastian JF. Topical viscous budesonide suspension for treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:705-6.
47. Aceves SS, Bastian JF, Newbury RO, Dohil R. Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2271-9.
48. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:165-73.
49. Attwood SE, Lewis CJ, Bronder CS, Morris CD, Armstrong GR, Whittam J. Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using montelukast. *Gut* 2003;52:181-5.
50. Garrett JK, Jameson SC, Thomson B, Collins MH, Wagoner LE, Freese DK, et al. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:115-9.
51. Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, Kushner JP, Putnam PE, Buckmeier BK, et al. Anti-IL 5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1312-9.
52. Liacouras CA, Bonis P, Putnam PE, Straumann A, Ruchelli E, Gupta SK, et al. Summary of the First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium. *J Pediatr Gastro Nutr* 2007;45:370-91.