

# ESOFAGITE EOSINOFÍLICA

## Uma Patologia Emergente em Pediatria

Hugo BRAGA-TAVARES, Andreia TELES, Rosete NOGUEIRA,  
Fernando CARDOSO RODRIGUES, Cristina COSTA

### RESUMO

**Introdução:** A Esofagite Eosinofílica é uma entidade clínica emergente que resulta da inflamação crónica esofágica com marcada infiltração eosinofílica tecidual.

**Material e métodos:** Avaliação dos casos diagnosticados na idade pediátrica no nosso Serviço entre 2004 e 2008 e revisão dos conhecimentos actuais sobre esta patologia.

**Resultados:** Foram diagnosticados quatro casos de Esofagite Eosinofílica, todos rapazes, caucasianos e com idades entre os oito e os quinze anos. A sintomatologia apresentada foi predominantemente de disfagia e impactação alimentar e os achados endoscópicos incluíram mucosa esofágica traquealizada, friável e estriada. Todos tinham mais 20 eosinófilos/campo de grande ampliação na biópsia esofágica e a terapêutica instituída foi corticoterapia tópica e sistémica (num dos casos) com sucesso terapêutico.

**Discussão:** O diagnóstico de Esofagite Eosinofílica deverá ser equacionado nos doentes com sintomas de disfagia, impactação alimentar e de refluxo gastroesofágico resistente à terapêutica. A avaliação endoscópica pode ser normal e o diagnóstico é anatomopatológico, pelo que deverão ser feitas biópsias sempre que a clínica seja sugestiva. O aumento da incidência verificado nos últimos anos associada à elevada taxa de recorrência implicará um aumento da prevalência desta doença, tanto nas crianças como na idade adulta.

### SUMMARY

#### EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS

##### Increasing Incidence in Paediatric Population

**Introduction:** Eosinophilic Esophagitis has been increasingly diagnosed and results from a chronic esophagic inflammation with eosinophilic infiltrate.

**Material and methods:** Evaluation of the diagnosed paediatric cases in our centre between 2004 and 2008 and revision of current literature on this subject.

**Results:** Four caucasian boys, aged eight to fifteen years old, were diagnosed with Eosinophilic Esophagitis. They presented with dysphagia and food impaction and endoscopic findings included multiple concentric rings (pseudo-trachea pattern) and friable mucosa. All of them had mucosal eosinophil counts higher than 20 eosinophils/high-powered field and were given corticosteroids, either topic or systemic (one case) with therapeutic success.

**Discussion:** The diagnosis of Eosinophilic Esophagitis must be considered in presence of dysphagia, food impaction or gastroesophageal reflux symptoms refractory to treatment. Endoscopic evaluation may be normal and the diagnosis is based on histological findings, making biopsy mandatory whenever clinically suspected. The increasing incidence of the last years associated with the high recurrence rate will lead to future prevalence increased both in child and adulthood.

H.B.T., A.T., F.C.R., C.C.: Serviço de Pediatria. Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho. Vila Nova de Gaia.  
R.N.: Serviço de Anatomia Patológica

© 2009 CELOM

## INTRODUÇÃO

A Esofagite Eosinofílica (EE) caracteriza-se por um quadro de dismotilidade esofágica secundária a uma infiltração eosinofílica deste segmento do tracto digestivo.

Clinicamente traduz-se por disfagia e impactação alimentar assim como sintomatologia classicamente associada a refluxo gastroesofágico (RGE) como vômito, dor epigástrica e regurgitação. Pode ainda manifestar-se por má evolução ponderal e recusa alimentar<sup>1</sup>. Habitualmente os doentes apresentam má resposta à terapêutica anti-refluxo, sendo o diagnóstico definitivo dependente da identificação de um infiltrado eosinofílico em biópsia esofágica.

O tratamento inclui a evicção do estímulo alérgico (quando detectado) e o recurso a corticoterapia, estando em estudo outras opções terapêuticas.

Diferentes séries apontam para um aumento significativo do número de casos diagnosticados nos últimos anos, nomeadamente na última década, estimando-se uma prevalência actual de 1/10.000<sup>2-4</sup>.

Apresenta-se a experiência do Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE (CHVNG/E), descrevendo as características dos casos diagnosticados assim como uma revisão dos conhecimentos actuais sobre esta patologia.

## MATERIALE MÉTODOS

Realizou-se um estudo retrospectivo dos doentes em idade pediátrica com o diagnóstico de EE no CHVNG/E entre Janeiro de 2004 e Dezembro de 2007. Foram recolhidos dados epidemiológicos, sobre a forma clínica de apresentação, estudo efectuado e resposta ao tratamento instituído.

## RESULTADOS

No período estudado foram diagnosticados no nosso Serviço quatro casos de EE, todos do género masculino e com idades compreendidas entre os oito e os quinze anos (Quadro 1).

### Caso 1

Adolescente de doze anos de idade com antecedentes de Asma, Rinite Alérgica (RA) e episódios autolimitados de disfagia, impactação alimentar e sialorreia com dois anos de evolução. Apresentava clínica de RGE resistente ao tratamento farmacológico (omeprazol e sucralfato). Observado em 2004 por novo episódio de disfagia e impactação alimentar realizou Endoscopia Digestiva Alta (EDA) que

revelou impactação alimentar no terço distal do esófago, mucosa esofágica hiperemiada, friável, traquealizada e com estrias longitudinais (Figura 1) e pólipos na transição esófago-gástrica.



Fig. 1 – Imagem endoscópica revelando impactação alimentar e mucosa esofágica friável, traquealizada e com estrias longitudinais

Os achados anatomopatológicos revelaram um infiltrado eosinofílico da mucosa esofágica (> 20 eosinófilos/campo de grande ampliação [cga]) (Figura 2) e lesões de paraqueratose e células cilíndricas ciliadas. Analiticamente apresentava eosinofilia (contagem absoluta de 670 eosinófilos/uL), IgE total aumentada (1395 UI/L para N <200 UI/L) e reactividade forte a alérgenos inalatórios, alimentares vários e antigénios vegetais e animais (PHADIATOP®). Iniciou tratamento com metilprednisolona [1,5 mg/Kg/dia PO durante quatro semanas, seguido de esquema de redução em quatro semanas], omeprazol e evicção dos alimentos para os quais se havia identificado sensibilização. Verificou-se resolução clínica tendo desenvolvido um Cushing iatrogénico transitório. Repetiu EDA que foi normal. Por agravamento do quadro de RA fez ciclo de montelukast e mometasona inalada (três meses) e iniciou imunoterapia específica, mantendo-se actualmente assintomático.

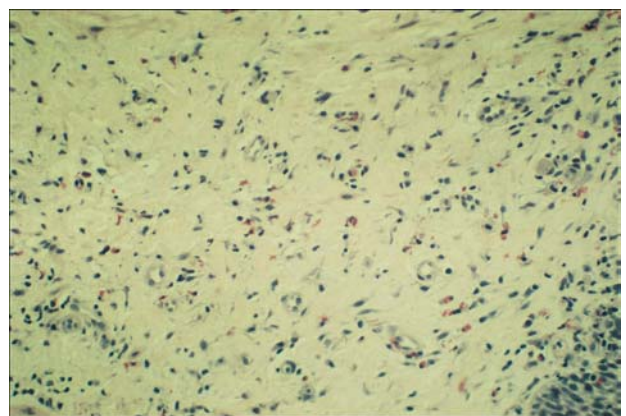


Fig. 2 – Exame anatomopatológico de biópsia esofágica (Hematoxilina/Eosina; x40) – presença de > 20 eosinófilos por campo de grande ampliação

Quadro 1 – Descrição dos casos de Esofagite Eosinofílica diagnosticados no período estudado

Caso	Idade (anos)		Antecedentes Atopia	Manifestação Clínica	Achados Endoscópicos	Achados Histológicos	Outros Estudos	Tratamento	Evolução
	Primeiros sintomas	Diagnóstico							
1	10	12	HB RA	Impacção Alimentar Disfagia (sólidos) Sialorreia Clínica RGE resistente ao tratamento médico	Impacção alimentar no 1/3 distal esófago Mucosa esofágica hiperemiada, frável, com estrias longitudinais Pólipo na transição esófago-gástrica	Infiltrado eosinofílico da mucosa esofágica (> 20/cga) Lesões de paraqueratose e células cilíndricas ciladas	<b>Estudo Imunoaleológico:</b> > Eosinofilia > IgE total aumentada > Reactividade forte a alérgenos inalatórios, alimentares vários e anti-génios vegetais e animais	Metilprednisolona 1,5 mg/Kg/dia (PO) (4 semanas + esquia de redução durante 4 semanas) Evicção alimentar Omeprazol	Cushing iatrogénico transitório Assintomático Repetiu EDA - normal
2	3-4	8	HB	Disfagia (sólidos e líquidos) Impacção Alimentar Sialorreia	Impacção alimentar Esofagite grau III/IV (Savary-Miller) Traquealização de mucosa esofágica Mucosa frável	Epiélio esofágico com erosões superficiais e migração transepitelial por eosinófilos (> 20/cga)	<b>pHmetria 24h</b> – Normal <b>Estudo imunoaleológico</b> - sem alterações <b>Rx Esofago-gastro-duodenal contrastado:</b> sem alterações <b>Manometria Esofágica:</b> padrão de esófago em quebra nozes	Fluticasona 250mcg, bid (deglutido) (3 meses) Omeprazol	Assintomático Repetiu EDA (2M de tratamento): melhoria macroscópica; mucosa frável Mantinha critérios histológicos de EE Abandonou consulta
3	10	13	DA RA	Disfagia (sólidos)	Mucosa esofágica frável Gastropatia granulosa	Lesões de esofagite; fibrose do corion e infiltrado inflamatório eosinofílico (> 20/cga) Gastrite crónica com sinais de actividade	<b>Estudo imunoaleológico</b> > Sem eosinofilia > Reactividade forte a alérgenos inalatórios <b>Rx Esofago-gastro-duodenal contrastado:</b> sem alterações	Mometasona* 50 mcg, bid (malada) (3 meses) Omeprazol	Reiniciou episódios de disfagia após 1,5 anos Programada reavaliação endoscópica
4	15	15	-	Disfagia (sólidos) Sialorreia	Mucosa esofágica estriada e frável Mucosa gástrica hiperemiada	Esófago com prolongamento irregular das cristas interpapilares epiteliais Espangiose e exocitose de células inflamatórias com predomínio eosinofílico (> 20/cga) Presença de Hp no antro gástrico	<b>Estudo imunoaleológico</b> > IgE total normal > Sem eosinofilia > RAST inalatório e alimentar negativo <b>Rx Esofago-gastro-duodenal contrastado:</b> sem alterações	Fluticasona 250 mcg, bid (deglutido) (3 meses) Erradicação de Hp	Assintomático Teste respiratório de Hp negativo

HB – Hiperreactividade brônquica; RA – Rinite Alérgica; DA – Dermatite atópica; cga – campo grande ampliação; EDA – endoscopia digestiva alta; EE – Esofagite Eosinofílica; Hp – *Helicobacter pylori*; RGE – Refluxo gastroesofágico; \* tratamento dirigido à RA iniciado e completado previamente ao diagnóstico de EE

### Caso 2

Criança de oito anos de idade com antecedentes de hiperreactividade brônquica e episódios autolimitados de disfagia com quatro anos de evolução. Num dos episódios realizou EDA que revelou estenose esofágica com impactação alimentar e padrão de traquealização da mucosa esofágica com esofagite grau III/IV (classificação de Savary-Miller), sendo medicado com omeprazol e sucralfato. Realizou posteriormente trânsito Esofago-gastro-duodenal que foi normal e manometria esofágica que revelou um padrão de motilidade em *quebra-nozes*. Em 2004 apresentou novo episódio de disfagia e impactação alimentar e realizou EDA, observando-se impactação alimentar e manutenção da esofagite grau III/IV e mucosa esofágica friável e traquealizada (Figura 3). A pHmetria de 24h foi normal. Os achados anatomopatológicos de biópsia esofágica revelaram um epitélio esofágico com erosões superficiais e migração transepitelial por eosinófilos (> 20 eosinófilos/cga). O estudo imunoalergológico foi negativo. Iniciou tratamento com fluticasona deglutida [250 µg, bid, durante três meses] e omeprazol, tendo ficado assintomático. Repetiu EDA aos dois meses de tratamento que constatou melhoria dos achados macroscópicos, mas mantinha critérios histológicos de EE. Abandonou posteriormente a consulta.



Fig. 3 – Imagem endoscópica mostrando mucosa esofágica traquealizada e friável

### Caso 3

Adolescente de treze anos de idade com antecedentes de Dermatite Atópica, RA e episódios autolimitados de disfagia para sólidos com 3-4 anos de evolução, tendo realizado trânsito Esofago-gastro-duodenal que foi normal. Observado em 2006 por novo episódio de disfagia, realizou EDA que revelou mucosa esofágica hiperemiada e friável e gastropatia granulosa. Os achados anatomopatológicos revelaram lesões de esofagite com fibrose do

corion e infiltrado inflamatório eosinofílico (>20 eosinófilos/cga), e gastrite crónica com sinais de actividade. Analiticamente apresentava níveis de eosinófilos séricos normais, e uma reactividade forte a alérgenos inalatórios (PHADIATOP®). Na altura da confirmação do diagnóstico tinha completado ciclo de três meses de mometasona inalada para RA e apresentava-se assintomático pelo que se decidiu não retomar a corticoterapia e manter apenas tratamento com omeprazol. Verificou-se recorrência da sintomatologia cerca de um ano e meio depois, estando planeada nova reavaliação endoscópica.

### Caso 4

Adolescente de 15 anos de idade, com antecedentes irrelevantes, observado no ano de 2007 por episódios de disfagia e sialorreia de início súbito e autolimitados. Realizou EDA que revelou mucosa esofágica friável e estriada. Os achados anatomopatológicos revelaram esófago com prolongamento irregular das cristas interpapilares epiteliais, espongiose e exocitose de células inflamatórias com predomínio eosinofílico (> 20 eosinófilos/cga); gastrite crónica a nível antro (actividade ligeira) e corpo (sem sinais de actividade); e presença de *Helicobacter pylori* (Hp) no antro gástrico. Analiticamente apresentava níveis de eosinófilos e de IgE normais e RAST alimentar e inalatório negativos. Iniciou tratamento com fluticasona deglutida [250 µg, bid, durante três meses], omeprazol e antibioticoterapia para erradicação de Hp, tendo ficado assintomático. O teste respiratório confirmou erradicação de Hp.

## DISCUSSÃO

A EE é uma doença inflamatória crónica do esófago, descrita pela primeira vez em adultos em 1975<sup>5</sup>. Vinte anos depois foram diagnosticados os primeiros casos pediátricos que apresentavam sintomatologia de RGE associada a eosinofilia esofágica marcada resistente ao tratamento clássico desta patologia e que respondiam a uma dieta elementar<sup>6</sup>. Estes dados consistentemente encontrados em diferentes doentes levaram a que a EE passasse a ser entendida como uma entidade clínica independente da gastroenterite eosinofílica (GE) e do RGE, com quem partilha achados clínicos e anatomopatológicos, e se equacionasse uma possível etiologia alérgica.

A incidência actual de EE é de 1/10.000, segundo Noel et al, descrevendo-se em alguns países aumentos de 4 a 18 vezes do número de casos diagnosticados nos últimos 4 a 10 anos, respectivamente<sup>4,7</sup>, tanto em idade pediátrica como em adultos<sup>8</sup>, mas sobretudo nos primeiros. A nível Europeu os únicos dados actualmente disponíveis repor-

tam-se à idade adulta e estão em linha com a tendência de aumento mundial<sup>3</sup>. A necessidade de valorização sintomática na idade pediátrica e confirmação em biópsia (nem sempre realizada) para estabelecer um diagnóstico definitivo, pode ser responsável pela inexistência de dados epidemiológicos pediátricos actualizados fidedignos a nível mundial.

O grande aumento da incidência de EE nos últimos anos tem sido explicada tanto por um aumento real da sua prevalência, por alterações da exposição ambiental, alimentar ou outra e englobado num aumento generalizado da patologia alérgica, como por uma maior consciencialização da existência desta entidade, traduzida na valorização sintomática e realização de maior número de endoscopias digestivas com biópsia esofágica<sup>3</sup>.

A etiologia da EE não está, ainda, totalmente esclarecida. Parece, no entanto haver uma relação com mecanismos de atopia, em contexto de alergia alimentar<sup>9</sup>, inalatória<sup>3,10,11</sup> e, mais recentemente descrita, cutânea<sup>12</sup>. Alguns estudos reportam a existência de atopia em até 81% dos doentes com EE<sup>13</sup> com positividade em provas de alergia imediata mediada por IgE (Rast e *prick-test*). Spergel et al demonstrou positividade de testes cutâneos com alimentos (*patch tests*) em doentes com *prick-test* negativos<sup>14</sup> apontando para a possível implicação de mecanismos de hipersensibilidade tardia na etiopatogenia da EE e para a necessidade do seu estudo integrar a abordagem do doente com suspeita desta patologia.

O papel do esófago no processo de sensibilização permanece todavia uma incógnita, desconhecendo-se se é o local primário ou alvo de infiltração eosinofílica após prévia sensibilização de outro segmento do tracto digestivo ou respiratório<sup>3</sup>. Mann et al<sup>15</sup> considera que os mastócitos esofágicos quando expostos a um antígeno específico libertam histamina que promove a migração de eosinófilos para o esófago. Os eosinófilos e os diferentes mediadores inflamatórios que estes libertam têm um papel central na fisiopatologia da EE, desenvolvendo e perpetuando o processo inflamatório loco-regional (por processos de imunidade humoral e celular)<sup>1</sup>, promovendo alterações anatómicas (micro e macroscópicas) e funcionais com as consequentes manifestações clínicas<sup>3</sup>.

Estudos recentes apontam também para a existência de mecanismos genéticos envolvidos na etiopatogenia da EE, com a indução de genes responsáveis pela codificação de eotaxina-3, um mediador envolvido na quimiotaxia dos eosinófilos<sup>16</sup>.

A infiltração eosinofílica da mucosa do tracto digestivo é considerada um sinal de patologia<sup>17</sup> e é um achado comum à EE, GE, RGE, parasitoses intestinais, vômitos

persistentes, doença inflamatória intestinal e patologia imunológica e tumoral, entre outros<sup>17,18</sup>.

Caracteristicamente o doente com EE é caucasiano e do género masculino<sup>2,19,20</sup>, sendo que alguns autores referem um pico de diagnóstico pelos 10 anos de idade<sup>21</sup>. A sintomatologia varia com a idade, apresentando as crianças mais novas sintomas dispépticos, dor abdominal ou torácica, pirose, recusa alimentar, regurgitação e vômitos, e as crianças mais velhas e adolescentes disfagia para sólidos e impactação alimentar<sup>22</sup>. Os doentes com EE apresentam, na sua maioria, história pessoal e/ou familiar de outras manifestações alérgicas (respiratórias, cutâneas e/ou alimentares)<sup>13,23</sup>.

Todos os nossos doentes com EE eram rapazes, de raça caucasiana e com idades entre os oito e os quinze anos. As manifestações clínicas predominantes foram a disfagia e a impactação alimentar, o que está de acordo com o esperado tendo em conta a idade média dos doentes. Três dos doentes descritos apresentavam antecedentes de atopia respiratória e/ou cutânea.

A patologia deverá ser considerada em doentes com a sintomatologia atrás referida que apresentam pHmetria de 24h normal e escassa resposta a terapêutica convencional (anti-H<sub>2</sub>, inibidores de bomba de prótons, antiácidos, procinéticos e mesmo cirurgia anti-refluxo). Markowitz descreve que até 8-10% dos casos pediátricos de RGE que não respondem à terapêutica clássica de RGE apresentam EE<sup>24</sup>. Um dos nossos doentes apresentava história de resistência ao tratamento para RGE. Apenas foi realizada pHmetria de 24h em um dos doentes, que foi normal.

A grande prevalência de disfagia e impactação alimentar como forma de apresentação clínica de EE parece associar-se a alterações anatómicas como constrições esofágicas ou espessamento da parede esofágica demonstrados em estudos endoscópicos e/ou imagiológicos<sup>25</sup>. Estes achados parecem estar associados a fenómenos de fibrose subepitelial cuja extensão será proporcional ao processo inflamatório local<sup>26</sup>.

Alguns doentes apresentam outros padrões de dismotilidade esofágica secundária à inflamação muscular, com contracções terciárias, espasmos difusos, aperistalse ou padrão manométrico de *quebra-nozes*<sup>27</sup>, como era o caso de um dos doentes descritos.

A eosinofilia sérica está descrita em 55% dos doentes<sup>28</sup>, sendo considerado por alguns autores um parâmetro útil na monitorização da resposta terapêutica<sup>29</sup>. Não existe concordância entre diferentes estudos no que diz respeito à elevação de IgE sérica que pode estar inalterada. Um dos doentes apresentava eosinofilia, elevação da IgE total e reactividade forte a alérgenos inalatórios, alimentares vários e antígenos vegetais e animais. Um outro ado-

lescente apresentava apenas uma reactividade forte a alérgenos inalatórios.

Pese embora o aspecto da mucosa esofágica possa ser normal em até 30% dos doentes<sup>2</sup>, a maioria apresenta pelo

menos uma das alterações que compõem o espectro de achados endoscópicos da EE e que inclui erosões longitudinais, granulações, perda de padrão vascular, estenoses focais ou de maior extensão, pontuado branco (que corresponde a microabcessos de conteúdo eosinofílico), friabilidade da mucosa esofágica ao toque, e, mais frequentemente, traquealização da mucosa pela existência de constrições anelares transversais da musculatura esofágica<sup>30</sup>. As endoscopias realizadas aos doentes descritos revelaram quase todos os padrões atrás descritos: mucosa esofágica friável, traquealizada e/ou estriada.

O diagnóstico definitivo desta entidade é anatomopatológico, observando-se uma infiltração eosinofílica das diferentes camadas esofágicas, não existindo ainda um claro consenso sobre o grau de eosinofilia tecidual necessário para estabelecer o diagnóstico de EE<sup>3</sup>. Muito embora o critério utilizado no nosso centro (> 20 eosinófilos/cga) seja consensual, é considerado prudente equacionar este diagnóstico num doente com > 15 eosinófilos/cga<sup>1,3,31</sup>. Outros achados anatomopatológicos descritos incluem a presença de microabcessos eosinofílicos (atrás referidos), alongamento papilar e hiperplasia epitelial basal.

O exame anatomopatológico revelou em todos os doentes um infiltrado eosinofílico esofágico (> 20 eosinófilos/cga). Foram também descritas lesões de paraqueratose e presença de células cilíndricas ciliadas (um doente), áreas de fibrose do córion (um caso) e presença de epitélio pavimentoso estratificado com prolongamento irregular das cristas interpapilares, esponjose e exocitose (num outro caso). O terceiro e quarto casos apresentavam ainda evidência de Gastrite crónica, identificando-se no último Hp a nível do antro gástrico.

Dada a frequente normalidade da mucosa esofágica na endoscopia recomenda-se a realização de biópsia independentemente dos achados endoscó-

Quadro 2 – Diagnóstico Diferencial entre Esofagite Eosinofílica e Refluxo Gastroesofágico

Características	Esofagite Eosinofílica	Refluxo Gastroesofágico
<b>Clínica</b>		
Atopia	Frequente	Sem aumento prevalência
Hipersensibilidade alimentar	Frequente	Sem aumento prevalência
Sexo	Masculino	Indiferente
Dor Abdominal, vômito, pirose	Comuns (crianças pequenas)	Comuns
Impactação Alimentar e Disfagia	Comum (crianças mais velhas e adolescentes)	Incomum
<b>Exames Auxiliares Diagnóstico</b>		
Estrias mucosa (EDA)	Muito comum	Ocasional
Mucosa traquealizada (EDA)	Característico	Incomum
pHmetria 24h	Normal	Alterada
<b>Anatomopatologia</b>		
Esófago proximal	Envolvido	Não envolvido
Esófago distal	Envolvido	Envolvido
Hiperplasia epitelial	Muito marcada	Marcada
Infiltração Eosinofílica	> 20/cga **	0-7/cga
	Pode afectar todas as camadas esófago	Habitualmente limitado à camada mucosa
	Não diminui com tratamento anti-RGE	Diminui com tratamento anti-RGE
<b>Tratamento</b>		
Bloq. H2	Pode ser útil	Útil
Inibidor bomba prótons	Pode ser útil	Útil
Glucocorticóides	Útil	Não Útil
Dieta sem alérgenos específicos	Útil	Não Útil *
Dieta elementar	Útil	Não Útil *

EDA – Endoscopia Digestiva Alta; cga – campo de grande ampliação; \* Excluindo coexistência de hipersensibilidade alimentar; \*\*> 15/cga segundo alguns autores

picos perante uma suspeita clínica importante<sup>32</sup>. O terceiro caso descrito apresentava apenas mucosa esofágica friável e o primeiro e quarto casos mucosa de aspecto estriado, sendo o diagnóstico de EE estabelecido pelos achados anatomopatológicos. Muito embora o RGE se caracterize também por um infiltrado eosinofílico esofágico, este é habitualmente em menor grau<sup>33</sup>, limitado à camada mucosa e ao segmento distal do esófago, por oposição ao atingimento transmucoso e dos diferentes segmentos esofágicos característico da EE<sup>21,31</sup>. Por este facto se defende também a realização de múltiplas biópsias em diferentes segmentos esofágicos<sup>34</sup>.

O Quadro 2 resume algumas das características que podem ajudar no diagnóstico diferencial entre EE e RGE.

O intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a realização da primeira endoscopia foi descrito como sendo de três a quatro anos<sup>19,34</sup>, tal como nos casos por nós descritos. Destacamos, no entanto, uma aparente diminuição do tempo até diagnóstico de EE após primeira observação dos dois últimos casos, em provável relação com o equacionar desta hipótese diagnóstica numa fase mais precoce, fruto da experiência com os primeiros casos.

A abordagem terapêutica é variada, estando comprovada a eficácia de medidas de evicção do alérgeno alimentar (e/ou outro) se estabelecida uma relação causal<sup>35</sup>, ou mesmo o recurso a dietas elementares no caso de sensibilização múltipla<sup>36</sup>.

A realização de dilatações por via endoscópica é uma opção terapêutica nos casos de estenose esofágica com impactação alimentar, muito embora deva ser pontualmente equacionada pelo risco de perfuração e hemorragia<sup>1</sup>.

A corticoterapia sistémica (metilprednisolona 1,5 mg/Kg/dia bid, durante quatro semanas) é eficaz no tratamento da EE<sup>13</sup>. O recurso a fluticasona deglutida (250 µg/dose; 1000 µg bid, durante quatro a doze semanas)<sup>28,37</sup> está indicado sobretudo em doentes pediátricos, minimizando os efeitos da administração sistémica, como sucedeu no primeiro caso descrito em que o adolescente desenvolveu um Cushing iatrogénico transitório. O doente é instruído a deglutir após activar o dispositivo inalador, sem recurso a câmara expansora, promovendo a acção tópica do princípio activo. Deverá também não ingerir qualquer alimento nos primeiros 30 minutos após administração do fármaco. Uma outra forma de terapêutica tópica descrita é a solução oral de budesonida<sup>38</sup>. Comparando a terapêutica sistémica com a tópica, a segunda apresenta igual eficácia clínica e menor risco de efeitos laterais; a primeira parece associar-se a uma melhor resposta histológica muito embora esta não influencie o risco e/ou tempo até a uma possível recaída<sup>39</sup>.

O recurso a outros fármacos está também descrito, nomeadamente ao cromoglicato de sódio, com resultados variáveis<sup>40,41</sup>, e ao quetotifeno<sup>42</sup> e monteleukast com eficácia demonstrada. O monteleukast parece ter eficácia comparável à corticoterapia<sup>43</sup>, muito embora a maioria dos autores considere serem necessários mais estudos randomizados para a avaliação da mesma<sup>3</sup>. Mais recentemente, o recurso a terapêutica biológica com anticorpo anti-IL5 (mepolizumab)<sup>44</sup> que bloqueia este importante mediador inflamatório sintetizado pelos eosinófilos revelou eficácia.

A terapêutica combinada com inibidor de bomba de prótons, corticóide tópico e evicção de alérgeno responsável (se detectado) foi descrita com taxas de sucesso clínico e histológico na maioria dos doentes<sup>45</sup>. Ngo et al<sup>46</sup> publicou em 2005 um protocolo terapêutico prático que após identificação do possível mecanismo alérgico envolvido (IgE ou não IgE mediado) e evicção dos alérgenos potencialmente envolvidos, prevê a escalada para corticoterapia tópica, sendo a corticoterapia sistémica reservada para os casos refractários. Diferentes autores reforçam a importância da confirmação anatomopatológica da eficácia terapêutica com monitorização do grau de infiltração eosinofílica esofágica<sup>3</sup>.

Um dos quatro doentes descritos foi medicado com corticoterapia sistémica com sucesso terapêutico, pese embora o desenvolvimento de um Cushing iatrogénico transitório. Dois casos foram medicados com fluticasona deglutida com resolução sintomática completa. O terceiro caso apresentava-se assintomático na altura do diagnóstico histológico, tendo completado ciclo de corticoterapia inalada (mometasona) para RA. Por este motivo não foi iniciado tratamento com fluticasona deglutida optando-se por uma atitude expectante. Os autores questionam a necessidade de reavaliação endoscópica e anatomopatológica dos doentes assintomáticos após conclusão da terapêutica instituída atendendo à elevada probabilidade de recorrência e consequente repetição de endoscopia em fase de agudização e instituição de novo ciclo terapêutico.

O prognóstico dos doentes com EE não se encontra bem estabelecido, quer pelos poucos estudos desenvolvidos quer pelo reduzido tempo de evolução desde a descrição dos primeiros casos pediátricos. O tempo até a resolução sintomática foi estimado por Assa'ad et al<sup>19</sup> em 0.9 anos ( $\pm 0.87$ ) desde o estabelecimento do diagnóstico. Estão descritas elevadas taxas de recorrência, da ordem dos 45 a 53%<sup>2,19,39</sup>, sendo que alguns casos chegam mesmo a desenvolver corticorresistência com necessidade de recorrer a imunomoduladores, como a azatioprina, para o seu controlo<sup>47</sup>. Os nossos doentes tiveram uma resposta clínica com apenas três meses de tratamento e três deles

mantêm-se assintomáticos. Destacamos o primeiro caso descrito que se apresenta assintomático quatro anos após o diagnóstico o que pensamos poder relacionar-se com o controlo de doença alérgica efectuado. O terceiro caso apresentou recorrência sintomática ao fim de um ano e meio mas não tinha efectuado o tratamento preconizado, estando planeada reavaliação endoscópica para decisão de novo ciclo terapêutico.

Assim, a EE apresenta-se na idade pediátrica como um processo inflamatório crónico e recidivante para o qual não existe ainda um tratamento definitivo. Este facto associado ao aumento da incidência que se tem verificado, resultará numa maior prevalência desta patologia na idade pediátrica e adulta nos próximos anos.

#### 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.

## BIBLIOGRAFIA

1. BROWN-WHITEHORN T, LIACOURAS CA: Eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:575-580
2. LIACOURAS CA, SPERGEL JM, RUCHELLI E et al: Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:198-1206
3. NIELSEN RG, HUSBY S: Eosinophilic oesophagitis: epidemiology, clinical aspects, and association to allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:281-9
4. NOEL RJ, PUTNAM PE, ROTHENBERG ME: Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med*. 2004;351:940-1
5. DOBBINS JW, SHEAHAN DG, BEHAR J: Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterology*. 1977;72:1312-1316.
6. 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
7. CHERIAN S, SMITH NM, FORBES DA: Rapidly increasing prevalence of eosinophilic oesophagitis in Western Australia. *Arch Dis Child*. 2006;91:1000-4
8. FOX VL, NURKO S, FURUTA GT: Eosinophilic esophagitis: it's not just kid's stuff. *Gastrointest Endosc* 2002;56:260-270
9. SPERGEL JM: Eosinophilic esophagitis in adults and children: evidence for a food allergy component in many patients. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:274-8
10. FOGG MI, RUCHELLI E, SPERGEL JM: Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:796-7
11. MISHRA A, HOGAN SP, BRANDT EB, ROTHENBERG ME: An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest* 2001;107:83-90
12. AKEI HS, MISHRA A, BLANCHARD C, ROTHENBERG ME: Epicutaneous antigen exposure primes for experimental eosinophilic esophagitis in mice. *Gastroenterology* 2005;129:985-994
13. 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
14. SPERGEL JM, BEAUSOLEIL JL, MASCARENHAS M, LIACOURAS CA: The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:363-8
15. MANN NS, LEUNG JW: Pathogenesis of esophageal rings in eosinophilic esophagitis. *Med Hypotheses* 2005;64:520-3
16. 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
17. ROTHENBERG ME, MISHRA A, COLLINS MH, PUTNAM PE: Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:891-4
18. AHMAD M, SOETIKNO RM, AHMED A: The differential diagnosis of eosinophilic esophagitis. *J Clin Gastroenterol*. 2000;30:242-4
19. ASSA'AD AH, PUTNAM PE, COLLINS MH et al: Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: an 8-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:731-8
20. SANT'ANNA AM, ROLLAND S, FOURNET JC, YAZBECK S, DROUIN E: Eosinophilic esophagitis in children: symptoms, histology and pH probe results. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:373-7
21. MARTIN DE CARPI J, GOMEZ CHIARI M, CASTEJON PONCE E et al: [Increasing diagnosis of eosinophilic esophagitis in Spain]. *An Pediatr (Barc)* 2005;62:333-9
22. DAUER EH, FREESE DK, EL-YOUSSEF M, THOMPSON DM: Clinical characteristics of eosinophilic esophagitis in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005;114:827-833
23. STRAUMANN A, SIMON HU: Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:418-9
24. MARKOWITZ JE, LIACOURAS CA: Eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:949-966
25. VASILOPOULOS S, MURPHY P, AUERBACH A et al: The small-caliber esophagus: an unappreciated cause of dysphagia for solids in patients with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2002;55:99-106
26. CHEHADE M, SAMPSON HA, MOROTTI RA, MAGID MS: Esophageal subepithelial fibrosis in children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:319-328.
27. NURKO S, ROSEN R: Esophageal dysmotility in patients who have eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:73-89; ix.
28. TEITELBAUM JE, FOX VL, TWAROG FJ et al: Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology* 2002;122:1216-1225
29. 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
30. LANGDON DE: Congenital esophageal stenosis, corrugated ringed esophagus, and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2123-4
31. ORENSTEIN SR, SHALABY TM, DI LORENZO C et al: The



- spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1422-30
32. 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
33. RUCHELLI E, WENNER W, VOYTEK T, BROWN K, LIACOURAS C: Severity of esophageal eosinophilia predicts response to conventional gastroesophageal reflux therapy. *Pediatr Dev Pathol* 1999;2:15-8
34. MULLER S, PUHL S, VIETH M, STOLTE M: Analysis of symptoms and endoscopic findings in 117 patients with histological diagnoses of eosinophilic esophagitis. *Endoscopy* 2007;39:339-344
35. YAMAZAKI K, MURRAY JA, ARORA AS et al: Allergen-specific in vitro cytokine production in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2006;51:1934-41
36. MARKOWITZ JE, SPERGEL JM, RUCHELLI E, LIACOURAS CA: Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003;98:777-782
37. 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
38. 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; quiz 2280
39. SCHAEFER ET, FITZGERALD JF, MOLLESTON JP et al: Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:165-173
40. MOOTS RJ, PROUSE P, GUMPEL JM: Near fatal eosinophilic gastroenteritis responding to oral sodium chromoglycate. *Gut* 1988; 29:1282-5
41. VAN DELLEN RG, LEWIS JC: Oral administration of cromolyn in a patient with protein-losing enteropathy, food allergy, and eosinophilic gastroenteritis. *Mayo Clin Proc* 1994;69:441-4
42. MELAMED I, FEANNY SJ, SHERMAN PM, ROIFMAN CM: Benefit of ketotifen in patients with eosinophilic gastroenteritis. *Am J Med* 1991;90:310-4
43. ATTWOOD SE, LEWIS CJ, BRONDER CS, MORRIS CD, ARMSTRONG GR, WHITTAM J: Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut* 2003;52:181-5
44. GARRETT JK, JAMESON SC, THOMSON B et al: Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:115-9
45. FERGUSON DD, FOXX-ORENSTEIN AE: Eosinophilic esophagitis: an update. *Dis Esophagus* 2007;20:2-8
46. NGO P, FURUTA GT: Treatment of eosinophilic esophagitis in children. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005;8:397-403
47. NETZER P, GSCHOSSMANN JM, STRAUMANN A, SENDENSKY A, WEIMANN R, SCHOEPFER AM: Corticosteroid-dependent eosinophilic oesophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:865-869



*Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia*