

## ESPECIALIDADE CONVIDADA

# ESOFAGITE EOSINOFÍLICA

Susana Piedade . *Assistente de Imunoalergologia, Unidade de Imunoalergologia, Hospital CUF-Descobertas, Lisboa*

Ângela Gaspar . *Assistente de Imunoalergologia, Unidade de Imunoalergologia, Hospital CUF-Descobertas, Lisboa*

*Assistente de Imunoalergologia, Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central*

José Cabral . *Chefe de Serviço de Pediatria, Unidade de Gastroenterologia Pediátrica, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central*

Mário Morais-Almeida . *Coordenador da Unidade de Imunoalergologia, Hospital CUF-Descobertas, Lisboa*

## RESUMO

A esofagite eosinofílica é uma doença inflamatória crónica do esófago, 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 com necessidade de remoção endoscópica urgente e as estenoses esofágicas são complicações graves que podem ocorrer. O reconhecimento e tratamento da doença é importante, sobretudo tendo em conta que a prevalência tem vindo a aumentar na última década. É objectivo deste trabalho efectuar uma revisão sobre epidemiologia, apresentação clínica, destacando dois casos ilustrativos, etiopatogenia, história natural, abordagem diagnóstica e terapêutica desta condição.

**PALAVRAS-CHAVE:** Diagnóstico, Epidemiologia, Esofagite eosinofílica, Etiopatogenia, História natural, Tratamento.

## ABSTRACT

*Eosinophilic esophagitis is a chronic inflammatory disease of the oesophagus, characterized by isolated and significant eosinophilic infiltration of the oesophagus mucosa. Presentation symptoms are highly variable, but frequently mimic gastroesophageal reflux disease nonresponsive to anti-reflux therapy. Food impaction requiring urgent endoscopic removal and oesophageal strictures are serious complications that might occur. The proper recognition and management of the disease is important, especially given its increasing prevalence in the last decade. The present review summarizes the epidemiology, clinical presentation, illustrated by two case reports, etiopathogenesis, natural history, diagnostic and therapeutic management of this condition.*

**KEY-WORDS:** *Diagnosis, Epidemiology, Eosinophilic esophagitis, Etiopathogenesis, Natural history, Treatment.*

## INTRODUÇÃO

A esofagite eosinofílica também denominada por esofagite alérgica, esofagite eosinofílica primária ou esofagite eosinofílica idiopática,<sup>(1)</sup> constitui uma doença inflamatória do esófago recentemente descrita 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 prótons (IBP) em doses elevadas ou pela associação a pHmetria normal do esófago distal.

Actualmente não existem sintomas, alterações ao exame objectivo, biomarcadores serológicos ou achados endoscópicos patognomónicos desta entidade. A biópsia 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. Constitui também uma eficaz opção terapêutica a corticoterapia tópica deglutida. Trata-se, no entanto, de uma doença crónica, de carácter recidivante e potencial associação a alterações estruturais importantes do esófago.

## EPIDEMIOLOGIA

A esofagite eosinofílica é uma doença de distribuição mundial, tendo-se evoluído de relatos isolados de casos clínicos no final da década de 70,<sup>(3,4,5)</sup> até um recente consenso de abordagem diagnóstica e terapêutica destes doentes, 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 2 estudos<sup>(6,7)</sup> que avaliaram a incidência e a prevalência da esofagite eosinofílica em diferentes grupos etários. Um estudo norte-americano 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 dos 30 adultos por cada 100.000 habitantes<sup>(7)</sup>. A salientar ainda o facto desta doença poder assumir em determinados subgrupos uma maior relevância, nomeadamente em crianças com esofagite e sintomatologia sugestiva de refluxo entre as quais a frequência da esofagite eosinofílica poderá ser superior a 9%.<sup>(8)</sup>

Dados demográficos de doentes identificados suportam achados comuns. Mais de 2/3 dos doentes com esofagite eosinofílica são do sexo masculino e a maioria é de raça caucasiana (94%).<sup>(9)</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 de idade.<sup>(10,11)</sup> Na criança parece ser mais frequente entre os 5 e os 10 anos de idade.<sup>(3)</sup>

A epidemiologia da esofagite eosinofílica em crianças com patologia neurológica de base ainda não foi devidamente explorada, apesar da 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>(12)</sup>

Apesar de não ser conhecida a prevalência da esofagite eosinofílica em indivíduos com patologia respiratória primária, a sua existência deverá ser considerada em caso de estridor recorrente, laringites de repetição, estenose suglótica ou pneumonias de repetição ou aspiração.<sup>(13)</sup>

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A existência de um hiato temporal significativo entre o início dos sintomas e o diagnóstico da patologia é frequentemente referido pelos vários autores. Relativamente à apresentação clínica da doença, a salientar o facto da esofagite eosinofílica se manifestar como uma DRGE embora o panorama seja extremamente variável e dependente da faixa etária. Geralmente no lactente e nas crianças em idade pré-escolar a má progressão estado-ponderal, 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 alimen-

tar, a disfagia intermitente e a dor torácica.<sup>(14)</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.

Apesar dos sintomas de apresentação da doença se revelarem geralmente de natureza gastrointestinal, são possíveis manifestações extra-esofágicas. A esofagite eosinofílica tem vindo a ser apontada como factor causal de patologia do foro otorrinolaringológico, como estenose subglótica, nódulos das cordas vocais, estridor recorrente e edema laríngeo crónico refractário à terapêutica anti-ácida. Ainda não foram esclarecidos os mecanismos fisiopatológicos implicados, no entanto poder-se-á equacionar que a inflamação por citocinas e proteínas catiónicas libertadas pelos eosinófilos presentes na mucosa esofágica possa justificar a presença de edema laríngeo crónico, responsável pelos sintomas de disfonía e perturbações respiratórias do sono. Existem relatos de doentes com patologia laríngea persistente e refractária à terapêutica anti-ácida em doses elevadas, que responderam ou melhoraram significativamente com o tratamento da esofagite eosinofílica.<sup>(13)</sup>

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>(15)</sup>

Para exemplificar descrevemos os casos clínicos de 2 irmãos de 19 e 12 anos de idade, do sexo feminino e masculino respectivamente, com antecedentes familiares de alergia, tendo o irmão diagnóstico médico de rinite alérgica. Ambos iniciaram disfagia intermitente e impacto alimentar para alimentos sólidos desde os 8 anos de idade, com queixas de intensidade crescente. Foram seguidos, desde essa altura, por diversas especialidades médicas, entre as quais Pedopsiquiatria. Por agravamento das queixas, associado a perda ponderal, tiveram internamento hospitalar, respectivamente aos 14 anos e aos 10 anos de idade. Após o internamento do irmão mais novo, por manterem disfagia e impacto alimentar para alimentos sólidos, foram referenciados à Consulta de Gastreenterologia Pediátrica e em seguida à Consulta de Imunoalergologia do Hospital Dona Estefânia; tinham na altura respectivamente 17 e 10 anos de idade. Efectuaram endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsias esofágicas, gástrica e duodenal e pHmetria. A EDA da adolescente revelou “múltiplas pequenas placas de exsudado branco-nacarado ao longo de todo o esófago” (Figura 1). A EDA do irmão revelou “esófago com estrias longitudinais desde o

estreito superior até ao cárdia, com pequenas placas de exsudado em toda a extensão e prega espessada na região supracárdica” (Figura 2). O exame histológico das biópsias esofágicas mostrou esofagite grave com abscessos eosinofílicos, com contagem superior a 20 eosinófilos por CGA, confirmando o diagnóstico de esofagite eosinofílica. As biópsias gástrica e duodenal foram normais, com pesquisa de *Helicobacter pylori* negativa. A pHmetria foi normal em ambos os doentes. Efectuaram testes cutâneos por picada para aeroalergénios comuns e para alimentos que se revelaram negativos para alergénios alimentares e para aeroalergénios comuns, na rapariga; no rapaz documentou-se a existência de sensibilização alérgica a ácaros do pó (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*) e pólenes de gramíneas e oliveira. Quanto à presença de eosinofilia periférica, apenas o rapaz demonstrou uma contagem aumentada de eosinófilos no sangue periférico (640). Os valores de IgE total sérica foram respectivamente de 26,7 e 98,2 UI/mL. Os doseamentos séricos de IgE específica para alergénios alimentares foram negativos em ambos os doentes. Iniciaram terapêutica com corticoterapia deglutida (propionato de fluticasona 1000 mg/dia) e antagonista dos receptores dos leucotrienos por via oral (montelucaste 10 mg/dia), que adicionaram à terapêutica oral com IBP (lanzoprazol 30 mg/dia). Ocorreu resolução clínica 1 mês após início do corticóide deglutido, com resolução histológica confirmada após terem completado 3 meses deste tratamento. Contudo, 3 meses após interrupção da corticoterapia deglutida iniciaram disfagia e impacto alimentar para alimentos sólidos, com recidiva endoscópica e histológica da esofagite eosinofílica, pelo que a corticoterapia tópica foi reintroduzida. Ocorreu resolução clínica 15 dias após reinício do corticóide deglutido, com resolução histológica na EDA que efectuaram após terem completado 3 meses de fluticasona deglutida. Devido à ocorrência de recidiva clínica e histológica após o primeiro curso de 3 meses de corticoterapia deglutida, ambos os irmãos mantiveram a terapêutica com fluticasona deglutida por mais 3 meses, efectuando um total de 6 meses de tratamento no segundo curso de corticóide. O montelucaste foi mantido ininterruptamente. Até à data encontram-se assintomáticos. Os autores seleccionaram estes 2 casos pela curiosidade da incidência familiar, pela tipicidade e gravidade da apresentação clínica, pelo hiato temporal mediado entre o início da sintomatologia e o diagnóstico da doença e ainda pela resposta à abordagem terapêutica.<sup>(15)</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>(16)</sup> o que suporta a designação desta patologia como 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 2 factores preditivos da evolução clínica da doença; a eosinofilia periférica no doente adulto parece associar-se a mais episódios de disfagia<sup>(17)</sup> e, crianças com formas IgE mediadas da doença respondem de forma menos favorável ao tratamento com corticosteróides comparativamente às crianças com formas não alérgicas da doença.<sup>(18)</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>(19)</sup> Até 25% das crianças com esofagite eosinofílica apresentam sintomas de rinossinusite associados, sendo que a relação entre estas patologias permanece por esclarecer.<sup>(13)</sup> Alguns autores sugerem que a exposição crónica da mucosa oronasal a aeroalergénios que justifica o desenvolvimento de rinossinusite possa, na sequência da deglutição destes alergénios, explicar, em indivíduos predispostos, o atingimento da mucosa esofágica com recrutamento de eosinófilos e lesão citotóxica da mucosa.

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.

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>(17)</sup> Desta forma os autores reconhecem como baixo o risco de desenvolvimento de neoplasias malignas mas sugerem vigilância aperçada 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 a imagem de marca

desta patologia e são critério de diagnóstico. A importância relativa destas células inflamatórias e dos seus mediadores e as suas interações ainda estão por esclarecer. As várias células imunes a residir na mucosa esofágica parecem estar activadas e contribuir para o fenótipo alérgico da esofagite eosinofílica, caracterizado pela presença de um ambiente citotínico de perfil Th2 na mucosa esofágica.<sup>(20)</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>(21)</sup>

A implicação da alergia alimentar tem sido justificada com base não só na elevada frequência de sensibilização a alimentos encontrada entre estes doentes como também na evidência, por vários estudos clínicos, da resposta clínica e histológica na sequência de dietas de evicção de alimentos. A reintrodução dos alimentos foi também responsável pela recorrência dos sintomas, provando a relação causal entre a esofagite eosinofílica e os antigénios alimentares.<sup>(22)</sup>

A reacção imunológica aos alimentos crê-se mista, envolvendo reacções alérgicas IgE e não-IgE mediadas. São alimentos geralmente implicados 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>(9,21,23)</sup>

Tem sido descrita uma predisposição familiar desta patologia.<sup>(15,24,25)</sup> Em termos genéticos parece existir uma expressão aumentada (50 a 100 vezes) do gene da eotaxina-3 (proteína quimiotática de eosinófilos) nestes doentes, relativamente a indivíduos normais ou doentes com esofagite crónica.<sup>(2,26)</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 biópsia esofágica com  $\geq 15$  eosinófilos por CGA e a pHmetria normal do esófago distal e/ou ausência de resposta a terapêutica anti-ácida com IBP em doses elevadas (até 2 mg/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 biópsias da mucosa gástrica e duodenal serão imprescindíveis e devem ser normais, caso contrário será de reequacionar a hipótese diagnóstica de esofagite eosinofílica (Quadro 1).

Na abordagem diagnóstica do doente, a EDA constitui um exame complementar de diagnóstico imprescindível. Macroscopicamente podemos encontrar alterações inespecíficas (eritema, edema, friabilidade) e alterações sugestivas

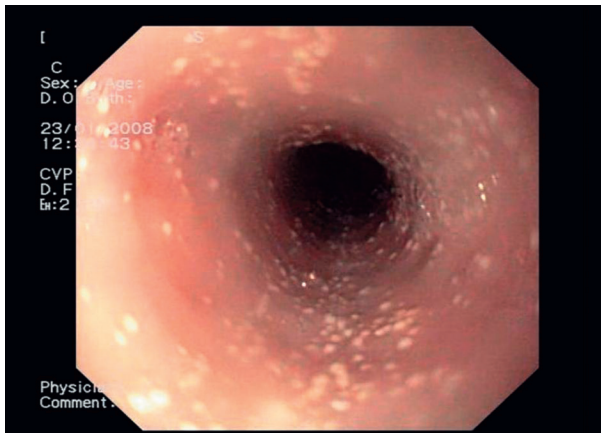


FIG 1

EDA (adolescente de 19 anos): aspecto macroscópico da mucosa esofágica com múltiplas pequenas placas de exsudado branco-nacarado ao longo de toda a extensão.

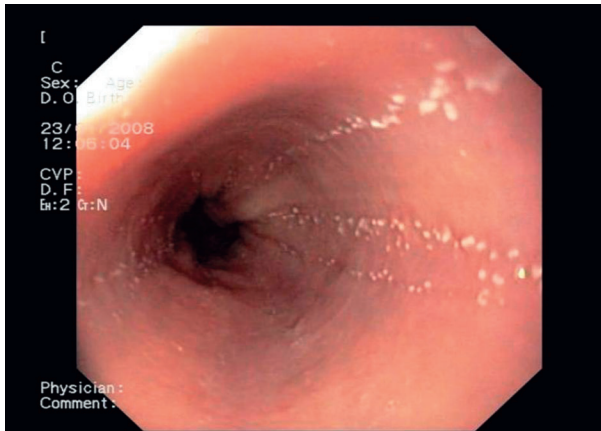


FIG 2

EDA (adolescente com 12 anos): mucosa esofágica com estrias longitudinais desde o estreito superior até ao cárdia, com pequenas placas de exsudado em toda a extensão e prega espessada na região supracárdica.

mas não patognomónicas de esofagite eosinofílica, tais como presença de estrias lineares, anéis concêntricos, estreitamentos proximais, exsudado pontiforme esbranquiçado e ausência da rede vascular.<sup>(2)</sup> A biópsia da mucosa esofágica deverá cobrir os 3 terços do esófago e terá um número aconselhado de 6 amostras. Para além da elevada contagem de eosinófilos, critério diagnóstico, podem ser ainda observados microabscessos 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 alérgenos alimentares ou aeroalérgenos potencialmente implicados na etiopatogenia da doença. Os testes de sensibilidade cutânea por picada reflectem as reacções alérgicas IgE mediadas para antígenos alimentares. A existência de sensibilização a aeroalérgenos deverá ser avaliada, dada a sua elevada fre-

quência e eventual implicação na abordagem do doente com esofagite eosinofílica. Os testes epicutâneos com alimentos avaliam as reacções alérgicas não-IgE mediadas, celulares.<sup>(27)</sup> O doseamento de IgE específicas para alimentos não parece correlacionar-se com o resultado histológico da evicção do antígeno 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 (sintomas) e histológica de esofagite recorrente na sequência da ingestão do alimento em causa.

A avaliação laboratorial destes doentes não apresenta valor diagnóstico. Existem, no entanto, 2 parâmetros que poderão ser informativos: até cerca de 50% dos doentes poderão apresentar eosinofilia periférica, apesar de raramente se encontrar 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 grande maioria dos doentes (70%).<sup>(2)</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 anti-ácida. 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 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 esófago 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>(28)</sup>

A exclusão da DRGE faz parte da marcha diagnóstica da esofagite eosinofílica (Quadro 1), 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 gastrenterite 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 doenças do tecido conjuntivo.<sup>(2,29)</sup>

## 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
Biópsia da mucosa esofágica: $\geq 15$ eosinófilos por CGA	Biópsia da mucosa esofágica: $< 10$ eosinófilos por CGA

## TRATAMENTO

A abordagem terapêutica desta entidade clínica assenta na eliminação do estímulo alergénico, obtenção do controlo sintomático e indução de remissão prolongada da doença. Existem 3 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>(29)</sup>

Existem 3 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>(30)</sup>

Um exemplo de dieta de evicção dos alimentos conhecidos como mais alergénicos é a dieta de evicção de 6 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. Neste mesmo estudo uma outra amostra de crianças foi tratada com DEFA, a qual revelou uma eficácia de 88%.<sup>(31)</sup> A DEFA é considerada por vários autores a terapêutica alimentar mais eficaz na indução de remissão clínica e histológica desta doença.<sup>(30)</sup> Um estudo de grandes dimensões realizado por Liacouras e colaboradores, confirma a excelente eficácia desta forma de abordagem dietética 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>(32)</sup> Contudo, trata-se de uma dieta com sabor pouco agradável e de elevado custo, aspectos que dificultam a adesão terapêutica. 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>(33)</sup> e de mais fácil aceitação. Geralmente preconizada por um período mínimo de 6 semanas,

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, de acordo com o consenso internacional, deverá ser feito um curso empírico de terapêutica anti-ácida com IBP (em doses elevadas, 2 mg/kg/dia, até um máximo de 40-80 mg/dia) previamente à realização de uma EDA com biópsia esofágica diagnóstica.<sup>(2,34)</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 constituiu 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>(2,34)</sup> mas que se associa a uma percentagem de até 50% de recidivas após interrupção, obrigando à sua reinstalação. 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. 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 2 mg/dia, associada a 5 g de sucralose). A fluticasona deglutida tem sido associada a uma eficácia que varia entre os 50 e os 95%,<sup>(23,29,34)</sup> provavelmente dependendo da dose utilizada e da duração do tratamento, variando nos diferentes estudos, geralmente entre as 4 e as 12 semanas.<sup>(34)</sup> Aceves e colaboradores reportaram resolução histológica e melhoria sintomática em 80% dos doentes com esofagite eosinofílica tratados com a suspensão de budesonido;<sup>(35,36)</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; Schaefer e colaboradores reportaram a ocorrência de 6 casos (15%) de candidíase esofágica em 40 doentes tratados com propionato de fluticasona.<sup>(37)</sup>

A corticoterapia sistêmica poderá ser considerada como terapêutica de curto-prazo e de último recurso, nomeadamente em casos de disfagia grave ou vômitos 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.<sup>(34,37)</sup>

São também fármacos utilizados no tratamento destes doentes os antagonistas dos receptores dos leucotrienos. Attwood e colaboradores utilizaram o montelukaste (em doses de 20 a 40 mg/dia), em 12 doentes com esofagite eosinofílica, permitindo o controlo clínico da doença mas, aparentemente, sem interferência a nível histológico.<sup>(38)</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>(39)</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 tratamento dado o conhecido risco a longo prazo da remodelação, fibrose e potencial estenose esofágica.<sup>(40)</sup>

O tratamento de outras doenças alérgicas associadas, nomeadamente no que respeita à evicção de alérgenos ambientais, deverá ser sempre considerado uma vez que poderá ter um papel na evolução da esofagite eosinofílica,<sup>(29)</sup> nomeadamente num país como o nosso em que se verificam elevadas concentrações aéreas de pólenes num período prolongado de tempo.

## CONCLUSÕES

A esofagite eosinofílica é uma doença de prevalência crescente, muitas vezes subestimada por mimetizar a DRGE, podendo cursar com implicações significativas da 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. 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.

**BIBLIOGRAFIA**

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*, and Members of the 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. 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.
9. 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.
10. Stevoff C, Rao S, Parsons W, Kahrilas PJ, Hirano I. EUS and histopathologic correlates in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2001;54:373-7.
11. Evrard S, Louis H, Kahaleh M, Zalzman M, Nagy N, El Nakadi I, *et al*. Idiopathic eosinophilic oesophagitis: atypical presentation of a rare disease. *Acta Gastroenterol Belg* 2004;67:232-5.
12. Putnam P. Eosinophilic esophagitis in children: clinical manifestations. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:11-23.
13. Thompson D, Orvidas L. Otorhinolaryngologic manifestations of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:91-8.
14. Straumann A. The natural history and complications of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:99-118.
15. Piedade S, Chambel M, Gaspar A, Loureiro V, Oliveira M, Cabral J. Esofagite eosinofílica em dois irmãos: predisposição familiar? *Endonews* 2008;24:8-11.
16. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vöggtlin J. Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. *Schweiz Med Wochenschr* 1994;124:1419-29.
17. 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.
18. 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.
19. Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis [Letter]. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:796-7.
20. Chehade M. Translational research on the pathogenesis of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:145-56.
21. Assa'ad A. Eosinophilic esophagitis: association with allergic disorders. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:119-32.
22. 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.
23. 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.
24. Patel SM, Falchuk KR. Three brothers with dysphagia caused by eosinophilic esophagitis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2005; 61:165-7.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Nurko S, Rosen R. Esophageal dysmotility in patients who have eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:73-89.
29. Franciosi JP, Liacouras CA. Eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin Am* 2009;29:19-27.
30. Spergel JM, Shuker M. Nutritional management of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:179-94.
31. 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.

32. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, *et al*. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1198-206.
33. 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.
34. Liacouras CA. Pharmacologic treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:169-78.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Attwood SE, Lewis CJ, Bronder CS, Morris CD, Armstrong GR, Whittam J. Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using montelukast. *Gut* 2003; 52:181-5.
39. 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.
40. 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.