

# Esofagite eosinofílica em idade pediátrica

Maria João Sousa<sup>1</sup>, Inês Lopes<sup>1</sup>, Arminda Guilherme<sup>1</sup>, José Pedro da Silva<sup>1</sup>

## EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS AT PEDIATRIC AGE

### ABSTRACT

**Introduction:** Eosinophilic esophagitis (EoE) is an increasingly common cause of esophagitis in children and adults that requires intensive monitoring and treatment to prevent complications.

**Objective:** To review the literature available about EoE in children, namely the pathogenesis, diagnosis, treatment and follow-up.

**Development:** EoE can affect any person at any age. Irritability, food refusal and failure to thrive are classic features that appear in childhood, while dysphagia and food impaction occur more characteristically in schoolchildren and young adult. Esophagogastroduodenoscopy with biopsies specimens of different parts of the esophagus is essential for the diagnosis of EoE. The treatment is based on three main pillars: elimination diets, pharmacotherapy and esophageal dilation. The aim is a symptomatic and histological response to reduce the risk of injury of the esophagus and to improve quality of life. In children (and more recently in adults) various types of elimination diets were effective in reducing eosinophilic inflammation. In older children and adults, swallowed topical corticosteroids have often been used.

**Conclusion:** EoE is an emerging disease with diagnostic criteria and treatment options proved to be effective. Early diagnosis is important to prevent complications. A less invasive biomarker for diagnosis and monitoring of EoE has not yet been found. A multidisciplinary team is importante to manage these patients. .

**Keywords:** Eosinophilic esophagitis; pediatric; etiopathogenesis; diagnosis; treatment

## RESUMO

**Introdução:** A Esofagite Eosinofílica (EEo) é uma causa cada vez mais frequente de esofagite em crianças e adultos, que requer monitorização intensiva e tratamento para prevenir complicações.

**Objetivos:** Rever a etiopatogenia, diagnóstico, tratamento e seguimento da EEo em idade pediátrica.

**Desenvolvimento:** A EEo pode afetar qualquer indivíduo em qualquer idade. Irritabilidade, recusa alimentar e atraso estatural-ponderal são características clássicas que se apresentam na infância, enquanto que disfagia e impactação de alimentos ocorrem sobretudo na criança em idade escolar e adulto jovem. A endoscopia digestiva alta com biópsias de diferentes locais do esófago para pesquisa de eosinófilos é essencial para o diagnóstico de EEo. O tratamento baseia-se em três pilares principais: dieta de evicção alimentar, farmacoterapia e dilatação esofágica. O objetivo é a resposta sintomática e histológica, com redução do risco de lesão do esófago e melhoria da qualidade de vida. Em crianças, e mais recentemente em adultos, vários tipos de dieta de evicção têm mostrado eficácia em reduzir a inflamação eosinofílica. Em crianças mais velhas e adultos, preparações tópicas de corticosteroides deglutidos têm sido frequentemente usadas.

**Conclusão:** A EEo é uma patologia emergente com critérios de diagnóstico e opções terapêuticas que demonstraram ser eficazes, sendo que o diagnóstico precoce é importante para prevenir complicações. Ainda não foram encontrados biomarcadores menos invasivos para o diagnóstico e monitorização da EEo, tornando-se importante a colaboração de uma equipa multidisciplinar.

**Palavras-chave:** Esofagite eosinofílica; idade pediátrica; etiopatogenia; diagnóstico; tratamento

<sup>1</sup> Immunoallergy Department, Unidade I, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/ Espinho. 4434-502 Vila Nova de Gaia, Portugal. mariaj.sousa@gmail.com; inesmarqueslopes@gmail.com; mapguilherme@sapo.pt; zepedroms@net.sapo.pt

## INTRODUÇÃO

As gastroenteropatias eosinofílicas são um grupo clínico heterogêneo de doenças que têm como característica histológica comum a infiltração de eosinófilos na mucosa.<sup>1</sup> A Esofagite Eosinofílica (EEo) é uma das mais frequentemente reportada e foi descrita pela primeira vez em 1966.<sup>2</sup>

O diagnóstico de EEo tem aumentado nos últimos anos tanto em crianças como em adultos. Esta doença crônica implica monitorização intensiva e tratamento precoce para prevenir complicações, tais como atraso de crescimento, deficiências nutricionais, impactação alimentar, estenose e perfuração espontânea do esôfago.<sup>3</sup> Tem custos diretos e indiretos importantes, pois requer a utilização de diversos recursos de saúde, designadamente a realização de Endoscopia Digestiva Alta (EDA), assim como admissões hospitalares e consultas para avaliação, diagnóstico, tratamento e monitorização.<sup>4</sup> Neste sentido, a abordagem multidisciplinar torna-se fulcral, pelo que é imprescindível a colaboração de uma equipa multidisciplinar.

Em 2014, o Grupo de Trabalho de Esofagite Eosinofílica da ESPGHAN publicou um “*position statement*” com o objetivo de propor uma abordagem prática da EEo na criança.<sup>5</sup> As normas atuais definem a EEo como uma doença do esôfago caracterizada, clinicamente, por sintomas relacionados com disfunção do esôfago e por evidência histológica de inflamação com predomínio de eosinófilos ( $\geq 15$  eosinófilos por campo de maior ampliação) isolada à mucosa esofágica, após exclusão de outras causas de eosinofilia esofágica (quadro 1). De referir que a eosinofilia da mucosa é isolada à mucosa esofágica e/ou podem estar presentes outras características microscópicas sugestivas de inflamação esofágica como abscessos microeosinofílicos ou grânulos eosinofílicos extracelulares.

### Quadro 1 - Doenças associadas a eosinofilia esofágica

Doença de refluxo gastroesofágico
Esofagite eosinofílica
Doenças gastrointestinais eosinofílicas
Doença celíaca
Doença de Crohn
Infecção
Síndrome hipereosinofílica
Acalásia
Hipersensibilidade a fármacos
Vasculite
Penfigóide vegetante
Doença do tecido conectivo
Doença do enxerto-versus-hospedeiro

Adaptado de Liacouras CA, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. J Allergy Clin Immunol 2011; 28:3-20

Por definição, a EEo não responde a tratamento com inibidores da bomba de prótons (IBPs) e a falha na resposta à terapêutica com dose alta de IBP faz parte dos critérios de diagnóstico.<sup>4,6</sup>

## OBJETIVOS

Revisão da literatura acerca da EEo em idade pediátrica, nomeadamente no que diz respeito à sua etiopatogenia, diagnóstico, tratamento e seguimento.

## DESENVOLVIMENTO

### Epidemiologia

Apesar do interesse crescente e publicações, poucos estudos avaliaram a incidência e prevalência da EEo na criança, pelo que estas ainda são desconhecidas. Sendo a EEo diagnosticada por EDA, a deteção da doença é largamente dependente da acessibilidade a serviços de gastroenterologia. O aumento da incidência de EEo na criança ao longo do tempo pode dever-se a um maior reconhecimento desta patologia, como também a uma maior realização de endoscopia digestiva em idade pediátrica.<sup>7</sup>

No estudo de DeBrosse *et al*, os autores reexaminaram biópsias esofágicas obtidas entre 1982 e 1999 e descobriram que a proporção de biópsias esofágicas com  $\geq 15$  eosinófilos/campo de maior ampliação manteve-se estável, apesar de um aumento de 40 vezes no número de amostras colhidas.<sup>8</sup> Sugeriram que o aumento da incidência de EEo é devido a um maior reconhecimento da doença.

Ing S. Soon *et al* publicaram a primeira revisão sistemática e meta-análise da literatura atual sobre a epidemiologia da EEo em idade pediátrica.<sup>7</sup> Nesta revisão, a EEo foi mais frequente em crianças do sexo masculino de raça caucasiana com história pessoal e/ou familiar de atopia. A idade mediana de diagnóstico relatado nos estudos variou entre 5,4 e 9,6 anos.

A taxa de incidência de EEo em idade pediátrica difere consoante a região geográfica, variando entre 1,6 na Dinamarca e 10 por 100.000 crianças/ano nos EUA.<sup>9,10</sup> A prevalência também difere consoante a região, uma vez que estudos demonstram uma prevalência entre 0,2 no Reino Unido, 8,9 na Austrália e 43 por 100.000 crianças nos EUA.<sup>10-12</sup>

As diferentes incidências da doença podem depender dos diferentes métodos de diagnóstico aplicados, devendo ser interpretados com cuidado.

### Etiopatogenia

Até à data, poucos estudos exploraram os fatores etiológicos associados ao desenvolvimento de EEo. A maioria sugere uma associação entre EEo e alergia alimentar, pois o sucesso terapêutico com dietas de evicção observado em alguns doentes também apoia uma etiologia induzida por alérgenos.<sup>13,14</sup> Ainda que pouco estudadas, surgiram teorias que associam a doença alérgica a alteração no microbioma do intestino como resultado de práticas alimentares na infância, bem como exposição a antibióticos, exposição a leite materno e cesariana.<sup>15-18</sup> Tal sugere que alteração da estimulação do sistema imunológico em idade precoce confere predisposição para esta doença.

Em condições normais, os eosinófilos localizam-se desde o estômago ao cólon, estando ausentes no esófago. Embora a presença de eosinófilos em tecido normal seja crucial para manutenção de homeostasia epitelial e defesa luminal, a atividade excessiva destes resulta em lesão tecidual direta, assim como hiper-reatividade imunológica e inflamatória.<sup>19</sup>

Estudos em animais e humanos suportam a patogénese da EEO como uma resposta crónica imunologicamente mediada por antigénios, que ocorre em indivíduos geneticamente susceptíveis.<sup>4</sup>

Tal como o eczema e a asma, a EEO é uma doença com perfil predominante de linfócitos Th2 com hiperregulação das interleucinas (IL) -5 e IL-13, estas são as principais indutoras do crescimento, diferenciação, recrutamento, ativação e sobrevivência dos eosinófilos.<sup>20,21</sup> Estas citocinas hiperregulam a expressão de eotaxina-3, que é um quimioatrativo major dos eosinófilos.<sup>22</sup> Por fim, estudos humanos genéticos demonstraram que o gene da eotaxina-3 está marcadamente hiperregulado na EEO, pelo que a suscetibilidade para a EEO pode ser explicada, em parte, por polimorfismos neste gene.<sup>23</sup> Devido à implicação destas moléculas em diversas doenças alérgicas, estas tornaram-se alvos terapêuticos em vários estudos.<sup>22</sup> Alguns autores, sugerem que a EEO é, também, mediada por antigénios alimentares, de acordo com a alta prevalência de doentes com alergia alimentar mediada pela IgE e não mediada pela IgE.<sup>24</sup> Alergénios inalantes, como os pólenes de gramíneas, parecem ter um papel mais importante na etiologia da EEO no adulto do que em idade pediátrica.<sup>25</sup> Wang FY *et al*, concluíram também que a sensibilização a pólenes de gramíneas e de árvores pode explicar a variabilidade sazonal na gravidade dos sintomas, eosinofilia da mucosa e incidência de EEO.<sup>26</sup> Não obstante, uma proporção significativa de doentes com EEO não parece estar associada a outras doenças atópicas, embora a patofisiologia nestes casos ainda seja desconhecida.

### Manifestações clínicas e diagnóstico

A EEO pode afetar qualquer indivíduo, em qualquer idade. A apresentação clínica depende sobretudo da capacidade da pessoa em relatar os sintomas relacionados com a disfunção

esofágica, pelo que uma história clínica detalhada é fundamental. A EEO pode apresentar-se através de diversos sintomas como a recusa alimentar, regurgitação, vômitos, azia, dor abdominal, perda de peso, disfagia ou impactação alimentar.<sup>4</sup> A irritabilidade, recusa alimentar e atraso estatura-ponderal surgem como características clássicas na infância, ao invés da disfagia e impactação de alimentos, que ocorrem, mais caracteristicamente, na criança em idade escolar e adulto jovem. A EEO na criança pode ainda apresentar-se com estratégias comportamentais compensatórias, desenvolvendo ao longo do tempo formas de evitar os sintomas (quadro 2).<sup>27</sup> Deste modo, as manifestações clínicas de EEO em idade pediátrica são inespecíficas e relacionadas com a idade, existindo a possibilidade de diagnóstico tardio, cerca de quatro a cinco anos, por falta de suspeita clínica.<sup>4,6</sup> O quadro 3 apresenta os principais sintomas de EEO.

A presença de outras doenças atópicas, como a asma, rinite alérgica, alergia alimentar, dermatite atópica, surge entre 40% a 93% dos doentes, comparando com 20% do que existe na população em geral.<sup>28</sup> Estudos mostraram que, em 89 crianças com EEO num centro de referência terciário, 75-79% destas tinham história de doença atópica ou estavam sensibilizadas a alérgenos alimentares e/ou inalantes.<sup>29</sup> Ao contrário da idade adulta, a maioria das crianças com EEO têm sensibilização a alimentos.<sup>27</sup>

### Quadro 2 - Estratégias “coping” na EEO

Evicção de sólidos (exemplo: carne, pão)

Cortar comida em pequenos pedaços

Lubrificar alimentos antes de comer com líquidos ou manteiga

Extensa mastigação de alimentos

Beber líquidos para ajudar na deglutição dos alimentos

Prolongamento do horário das refeições

Adaptado de Liacouras CA, *et al*. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 28:3-20

### Quadro 3 - Sintomas na esofagite eosinofílica relacionados com a idade

Sintomas	Criança	Adolescentes/Adultos
Aversão/intolerância alimentar	√	NA
Regurgitação/vômitos	√	√
DRGE refratária à terapêutica	√	√
Impactação alimentar/corpo estranho	√	√
Dor epigástrica	√	√
Disfagia	√	√
Má evolução estatura-ponderal	√	NA

Adaptado de Schoepfer AM, *et al*. Eosinophilic oesophagitis: latest intelligence. *Clinical et Experimental Allergy* 2011; 41: 630-9.

DRGE – doença de refluxo gastro-esofágico

NA – não aplicável

Desde a publicação do “consensus” em 2007, as publicações acerca da EEO aumentaram consideravelmente e o reconhecimento de doentes com esofagite com predomínio de eosinófilos tem aumentado abruptamente.<sup>6</sup> Contudo, não foi publicado nenhum estudo desde então que permita o diagnóstico claro ou a discriminação fenotípica baseada em características clínicas, histológicas ou por biomarcadores. O diagnóstico de EEO requer sempre avaliação endoscópica com biópsias esofágicas, podendo ser definido caso existam 15 ou mais eosinófilos por campo de grande ampliação em biópsias esofágicas, em associação aos aspetos clínicos.<sup>4</sup> Recentemente, a PPI-REE (“Proton-pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia” – eosinofilia esofágica respondedora a IBPs) tem sido considerada uma entidade diagnóstica separada e os pacientes respondem apenas a medicamentos supressores de ácidos e não seguem o curso clínico de EEO.<sup>4,30</sup> No entanto, para o diagnóstico de EEO é necessário que persista a eosinofilia na mucosa após tratamento com IBPs e a EEO deve ser considerada no diagnóstico diferencial de uma variedade de apresentações clínicas (quadro 1), mantendo-se como o pilar para o diagnóstico a realização da EDA.

A macroscopia é habitualmente característica, mas não patognomónica e inclui a observação de anéis transversos esofágicos (“traquealização”), exsudados esbranquiçados, sulcos longitudinais, estreitamento geral e fragilidade da mucosa. Apesar destes achados terem elevada especificidade, a baixa sensibilidade e variabilidade nos valores preditivos fazem com que sejam ferramentas pouco fiáveis para o diagnóstico.<sup>31</sup> Importa salientar que uma aparência macroscópica do esófago normal não exclui o diagnóstico de EEO. Assim, para completar o diagnóstico de EEO são necessárias múltiplas biópsias de diferentes locais do esófago, usando o limite mínimo de 15 eosinófilos por campo de maior ampliação, sendo que nenhum parâmetro deve ser interpretado isoladamente.<sup>4,19</sup> Até à data, não foram encontrados biomarcadores menos invasivos para o diagnóstico e monitorização da EEO.<sup>19</sup>

A avaliação alergológica em doentes com EEO baseia-se na realização de testes cutâneos por picada (TCP) e na determinação de IgE específica, quer para alérgenos alimentares, quer para inalantes, embora ainda não exista uma padronização destes testes nesta patologia. Tal deve-se ao facto da identificação, e posterior evicção de possíveis estímulos, parecem melhorar a função esofágica. Os testes epicutâneos (TE) têm sido usados para rastreio de possíveis alimentos desencadeantes, baseados na hipótese de que a hipersensibilidade tardia mediada por células T possa estar envolvida. No entanto, a evidência para a prática clínica ainda é limitada.<sup>19</sup>

## Tratamento

O tratamento da EEO inclui intervenção dietética, farmacológica e endoscópica. O objetivo é a melhoria dos sintomas e normalização das alterações endoscópicas e histológicas.

As recomendações clínicas atuais sugerem que a farmacoterapia e a dieta de evicção alimentar devem ser usadas como primeira linha de tratamento, usando-se a dilatação esofági-

ca apenas como tratamento adjuvante em doentes sintomáticos.<sup>4,30,32</sup> Ambos os tratamentos considerados de primeira linha mostraram-se eficazes, pelo que cabe ao clínico optar pelo tratamento, atendendo às preferências do doente/pais.<sup>32</sup> Por último, a eficácia do tratamento deve ser monitorizada através da avaliação de sintomas e avaliação endoscópica com colheita de biópsias esofágicas.<sup>5</sup>

### Intervenção dietética

Existem três tipos de intervenção dietética: fórmula de aminoácidos, dieta de eliminação dirigida pelo estudo alergológico e dieta de eliminação empírica. A dieta elementar (fórmulas baseadas em aminoácidos) consiste em fórmulas sintéticas de alimentos que não possuem capacidade antigénica. A alta eficácia das fórmulas de aminoácidos tem sido repetidamente confirmada em vários estudos em crianças e adolescentes e, mais recentemente, em adultos.<sup>33</sup> Apesar da eficácia demonstrada, é a mais difícil de cumprir, pelo impacto negativo nas componentes psicológica e social da pessoa e na difícil adesão ao tratamento.<sup>34,35</sup> A longo prazo, este tipo de dieta não apresenta uma alternativa nutricional adequada para uma doença crónica como a EEO. A utilidade desta dieta na prática clínica resume-se a lactentes que ainda não iniciaram a diversificação alimentar ou em crianças com alergia alimentar múltipla, restrição de crescimento ou doença grave, na qual uma dieta com restrição alimentar múltipla seja ineficaz ou impossível.<sup>5</sup>

A dieta de evicção empírica com remoção de alimentos alérgicos mais comuns surgiu como resposta às desvantagens associadas a alimentação exclusiva com fórmulas elementares e à baixa sensibilidade e especificidade da avaliação alergológica na identificação dos alimentos responsáveis pela EEO. Deste modo, Amir Kagalwalla estudou um tratamento alternativo que consistia em eliminar da dieta os seis alimentos (ou grupo de alimentos) mais frequentemente responsáveis por alergia alimentar na criança, entre os quais as proteínas do leite de vaca, trigo, ovo, soja, amendoim/frutos secos e peixe/mariscos.<sup>36</sup> Retirou estes alimentos da dieta de 35 crianças durante seis semanas, tendo obtido resolução da infiltração eosinofílica nas biópsias esofágicas em 26 crianças (74%) e remissão parcial em outras três. Alguns autores recomendam esta como a abordagem terapêutica inicial para atingir remissão completa da doença, com reintrodução gradual dos alimentos para identificar o alimento responsável pela mesma.<sup>33,37,38</sup> Um estudo baseado nesta abordagem identificou o leite de vaca, trigo, ovo e soja como os principais desencadeantes de EEO na criança.<sup>39</sup>

Atendendo ao facto de que apenas um ou dois alimentos foram identificados como os responsáveis pela EEO na maioria das crianças e adultos (entre 65 e 85%), a restrição de uma longa lista de alimentos e subsequente reintrodução, não é necessária em muitos casos.<sup>33</sup> Num estudo multicêntrico recente em Espanha avaliou-se a eficácia de evicção empírica dos 4 alimentos mais frequentemente envolvidos no desenvolvimento e manutenção da EEO (trigo, leite, ovo e leguminosas, incluindo soja).<sup>40</sup> Observou-se a remissão clínica e histológica em 54% dos adultos incluídos e 31% dos doentes não respon-

deram a esta dieta de evicção, contudo tiveram remissão da doença após dieta de evicção com seis alimentos.

A dieta de evicção alimentar, orientada por estudo alergológico, surgiu com demonstração da EEO como uma forma específica de alergia alimentar e que entra em remissão após evicção de certos alimentos, o que levou a tentativas de identificação do alimento responsável através da história clínica, mas principalmente através de testes cutâneos (TCP e TE). Spergel *et al* relataram a remissão clínica e histológica em 75% dos doentes com EEO após remoção de alimentos da dieta que foram positivos nos TCP e TE.<sup>41</sup> No entanto, a investigação de alergia alimentar subjacente nestes doentes é complexa, pois podem apresentar alergia alimentar múltipla mediada pela IgE e não mediada pela IgE. A eficácia variável da dieta de evicção baseada nos testes cutâneos foi recentemente analisada numa revisão sistemática, concluindo-se que a taxa de remissão foi de 45.5% (IC 95%: 35.4-55.7%), com grande heterogeneidade nos resultados, e foi significativamente mais baixo em adultos do que em crianças (32.2 vs 47.9%).<sup>37</sup>

### **Tratamento farmacológico**

Inibidores da bomba de prótons (IBPs)

Um estudo recente mostrou que os IBPs, para além de modular o estado inflamatório, também inibem a IL-4, estimuladora da expressão da eotaxina-3 das células esofágicas na EEO, e bloqueia a STAT6, ligando-se ao promotor.<sup>42</sup> Uma proporção significativa de doentes com eosinofilia esofágica responde ao tratamento com IBPs, sendo que estes não têm EEO, mas sim PPI-REE. Em doentes com disfunção esofágica e eosinofilia esofágica o tratamento com IBPs durante oito semanas auxilia na exclusão ou confirmação do diagnóstico de PPI-REE.<sup>5</sup> A dose ideal de IBPs depende do fármaco escolhido; no entanto, habitualmente administra-se 1-2 mg/kg/dia, sendo a dose máxima no adulto de 20-40 mg 1-2x/dia. A EDA deve ser realizada após oito semanas de tratamento, mesmo com resolução dos sintomas, para demonstrar resposta histológica.

### **Corticoterapia**

Desde 1998 que os corticosteroides tópicos se mantiveram como o tratamento principal nesta patologia.<sup>43</sup> Os corticosteroides são eficazes em induzir a remissão da EEO, mas resulta frequentemente em recorrência dos sintomas após descontinuação. A toxicidade potencial dos corticosteroides sistémicos levou ao uso *off-label* de preparações tópicas, como propionato de fluticasona (PF) deglutido (inalador pressurizado) e de budesonido viscoso oral (BVO), sendo que este último não está disponível em Portugal.<sup>44,45</sup> O principal efeito adverso das preparações tópicas é a candidíase esofágica, que responde bem a tratamento antifúngico.<sup>46,47</sup> Importa referir que são poucos os ensaios randomizados controlados de qualidade que avaliaram a eficácia dos diferentes fármacos.

A literatura atual sugere doses iniciais de PF deglutido, que variam entre 88-440mcg duas a quatro vezes por dia em crianças e 440mcg-880mcg duas vezes por dia em adolescentes/adultos.<sup>4-6</sup> A dose do fármaco deve ser colocada na

boca e deglutida e, posteriormente, não beber ou comer durante 30 minutos.<sup>4,5</sup>

Em relação ao BVO, realiza-se uma mistura de budesonido (em forma aquosa, a preparação usada para nebulizadores na dose de 5mcg duas vezes por dia e sucrose (um substituto sintético do açúcar).<sup>45</sup> Com base na evidência disponível, recomenda-se 1mg/dia da solução viscosa para crianças com menos de dez anos de idade e 2mg/dia para crianças mais velhas e adultas (repartido em duas doses/dia).<sup>4,5</sup> Em caso de ausência de resposta, esta dose pode ser aumentada, gradualmente, até 2.8mg/dia e 4 mg/dia, respetivamente.<sup>48</sup>

Atualmente, ainda não existem preditores clínicos de resposta ao tratamento tópico. Embora descritos como tratamentos eficazes, existe reaparecimento dos sintomas após descontinuação do tratamento. O tratamento com PF deglutido ou BVO durante, no mínimo quatro semanas e máximo de 12 semanas, pode ser uma boa opção de tratamento, quer isoladamente, quer em combinação com dietas de evicção alimentar.<sup>5</sup>

Os corticosteroides sistémicos são extremamente eficazes no controlo de sintomas, porém devido aos seus efeitos adversos, estão apenas recomendados quando é necessário alívio rápido de sintomas, como disfagia grave, desidratação, perda de peso, estenose esofágica ou na falha de outros tratamentos.<sup>4,5</sup>

### **Outros tratamentos farmacológicos**

Não há evidência que o cromoglicato de sódio ou os antagonistas dos leucotrienos sejam úteis na criança com EEO.<sup>4,49,50</sup> Os corticosteroides falharam na indução de remissão a longo prazo em doentes com EEO; por isso a imunomodulação tem sido considerada como potencial para manter a remissão de EEO.<sup>5</sup> O uso de anticorpos monoclonais como o Mepolizumab e Reslizumab (ambos anti-IL-5) no tratamento de EEO requer estudos adicionais. Ambos mostraram eficácia na redução da eosinofilia esofágica; no entanto, foram desapontantes no controlo dos sintomas.<sup>51-53</sup> Face aos custos e eficácia clínica limitada, não se recomenda no tratamento de EEO.<sup>4,5</sup>

### **Tratamento endoscópico**

A dilatação esofágica proporciona alívio da disfagia causada pela EEO e está indicada em doentes sintomáticos agudos que apresentam estenose esofágica grave, com ausência de resposta a corticoterapia e a dietas de evicção alimentar.<sup>5</sup> Contudo, está associada a risco de hemorragia, perfuração e dor torácica.<sup>4,6</sup>

### **Prognóstico e monitorização**

A história natural da EEO caracteriza-se por um perfil evolutivo crónico, com sintomas persistentes ou recorrentes, diversidade de manifestações clínicas na criança, adolescente e adulto. A dissociação entre sintomas clínicos e histologia na EEO tem sido repetidamente relatada, o que significa que a ausência de sintomas não corresponde a remissão completa da doença em todos os casos.<sup>54</sup>

Relativamente ao seguimento dos doentes com EEO, não existe um consenso. Alguns autores defendem a realização pe-



riódica de EDA com biópsias, enquanto outros sugerem o estudo histológico apenas se ocorrer alteração nos sintomas ou, se necessário, tomar decisões terapêuticas.<sup>4,6</sup>

Ainda que não existam estudos de seguimento que avaliem as consequências a longo prazo de eosinofilia esofágica persistente assintomática, a possibilidade de fibrose e estenose esofágicas não pode ser excluída.<sup>5</sup> Um estudo realizado com mais de 500 crianças tratadas com diferentes terapêuticas identificou que 11 delas mantiveram-se em remissão completa com dieta normal e sem qualquer complicação.<sup>55</sup>

As complicações da EEO, e a sua abordagem, afetam a qualidade de vida e podem resultar em problemas de saúde mental.<sup>56</sup>

## CONCLUSÕES

Desde a sua descrição inicial há mais de vinte anos, reconhece-se atualmente a esofagite eosinofílica, como uma patologia emergente com critérios de diagnóstico bem definidos e várias opções terapêuticas eficazes. O diagnóstico precoce é importante para prevenir complicações, o que exige um elevado índice de suspeição, sendo que, até à data, não foram ainda encontrados biomarcadores menos invasivos para o diagnóstico e monitorização da EEO. A história natural, o tratamento a longo prazo e monitorização destes doentes ainda não estão bem definidos.

A avaliação otimizada da EEO implica a cooperação de diferentes elementos de uma equipa multidisciplinar.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:11-28.
2. Kelley ML Jr, Frazer JP. Symptomatic mid-esophageal webs. *JAMA* 1966; 197:143-6.
3. Merves J, Muir A, Chandramouleeswaran PM, Cianferoni A, Wang ML, Spergel JM. Eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112:397-403.
4. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, *et al.* Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 28:3-20.
5. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH, *et al.* For the ESPGHAN Eosinophilic Esophagitis Working Group and the Gastroenterology Committee. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 107-18.
6. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, *et al.* Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133:1342-63.
7. Soon IS, Butzner JD, Kaplan GG, deBruyn JCC. Incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis in children. *Gastroenterology* 2013;57:72-80.
8. DeBrosse CW, Collins MH, Butz BKB, Allen CL, King EC, Assaad AH, *et al.* Identification, epidemiology, and chronicity of pediatric esophageal eosinofilia, 1982-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 112-9.
9. Dalby K, Nielse RG, Kruse-Andersen S, *et al.* Eosinophilic oesophagitis in infants and children in the region of Southern Denmark: a prospective study of prevalence and clinical presentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51:280-2.
10. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004; 351: 940-1.
11. Dantuluri S, Ramani P, Basude D, *et al.* Eosinophilic esophagitis: are we missing it? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: E143.
12. Cherian S, Smith NM, Forbes Da, *et al.* Rapidly increasing prevalence of eosinophilic esophagitis in Western Australia. *Arch Dis Child* 2006; 91:1000-4.
13. Spergel JM. Eosinophilic esophagitis in adults and children: evidence for food allergy componente in many patients. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7:274-8.
14. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, *et al.* Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:777-82.
15. Jensen ET, Kappleman MD, Kim HP, Ringel-Kulka T, Dellon ES. Early exposures as risk factors for pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 67-71.
16. Codispoti CD, Levin L, LeMasters GK, *et al.* Breast-feeding, aeroallergen sensitization, and environmental exposures during infancy are determinants of childhood allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:1054.
17. Verhasselt V. Neonatal tolerance under breastfeeding influence: the presence of allergen and transforming growth factor-beta in breast milk protects the progeny from allergic asthma. *J Pediatr* 2010; 156: S16-20.
18. Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, *et al.* Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 19-25.
19. Epstein J, Warner JO. Recent advances in the pathophysiology and management of eosinophilic oesophagitis. *Clinical and Experimental Allergy* 2014; 44:802-12.
20. Blanchard C, Mingler MK, Vicario M, Abonia JP, Wu YY, Lu TX, *et al.* IL-13 involvement in eosinophilic esophagitis: transcriptome analysis and reversibility with glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:1292-300.
21. Bullock JZ, Villanueva JM, Blanchard C, Filipovich AH, Putman PE, Collins MH, *et al.* Interplay of adaptive Th2 immunity with eotaxin-3/c-C chemokine receptor 3 in eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45:22-31.
22. Sherril JD, Rothenberg ME. Genetic dissection of eosinophilic esophagitis provides insight into disease pathogenesis and treatment strategies. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:23-32.
23. 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.
24. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by combination of skin prick tests and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95:336-43.
  25. Almansa C, Krishna M, Buchner AM, Ghabril MS, Talley N, DeVault, *et al.* Seasonal distribution in newly diagnosed cases of eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:828-33.
  26. 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.
  27. Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, Collins MH, Furuta GT, Hirano I. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. *Allergy* 2012; 67: 477-90.
  28. Jyonouchi S, Brown-Whitehorn TA, Spergel JM. Association of eosinophilic gastrointestinal disorders with other atopic disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 85-97.
  29. 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.
  30. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. ACG clinical guideline: evidence based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013; 118:679-92.
  31. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, Dellon ES. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:988-96.
  32. Lieberman JA. Pharmacotherapy for eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 114:357-63.
  33. Lucendo AJ. Meta-analysis-based guidance for dietary management in eosinophilic esophagitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2015; 17:37.
  34. Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, *et al.* Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:759-66.
  35. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, *et al.* Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1198-206.
  36. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, *et al.* Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:1097-102.
  37. Arias A, Gonzalez-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2014; 146:1639-48.
  38. Arias Á, Lucendo AJ. Dietary therapies for eosinophilic esophagitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10:133-42.
  39. Kagalwalla AF, Shah , Li BU, Sentongo TA, Ritz S, Manuel-Rubio M, *et al.* Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 145-9.
  40. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, Rodríguez-Sánchez J, Sánchez-Cazalilla M, Lucendo AJ. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: a prospective multicentre study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:1093-9.
  41. 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.
  42. Zhang X, Cheng E, Huo X, *et al.* Omeprazol blocks STAT6 binding to eotaxin-3 promoter in eosinophilic esophagitis cells. *PLoS One* 2012; 7:e50037.
  43. Faubion WA, Perrault J, Burgart LJ, Zein NN, Clawson M, Freese DK. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27: 90-3.
  44. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, *et al.* A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2006; 131: 1381-91.
  45. Aceves SS, Dohil R, Newbury RO, *et al.* Topical viscous budesonide suspension for treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 705-6.
  46. Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, *et al.* Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology* 2002; 122: 1216-25.
  47. Shaefer 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; 6:165-73.
  48. Gupta SK, Collins MH, Lewis JD, *et al.* Efficacy and safety of oral budesonide suspension (OBS) in pediatric subjects with eosinophilic esophagitis (EoE): results from the double-blind, placebo-controlled PEER study. *Gastroenterology* 2011; 140:S179.
  49. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, *et al.* Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with na elimination diet. *J Allergy Clin Immunol* 2012. 130:461-7.
  50. Lucendo AJ, De Rezende LC, Jimenez-Contreras S, *et al.* Montelukast was inefficient in maintaining steroid-induced remission in adult eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2011; 56:3551-8.
  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. Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G, Bussmann C, *et al.* Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a

- radomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut* 2010; 59:21-30.
53. Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, Furuta GT, Markowitz JE, Fuchs G, *et al.* Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:456-63.
54. Pentiuk S, Putnam PE, Collins MH, Rothenberg ME. Dissociation between symptoms and histologic severity in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48:152-60.
55. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, *et al.* 14 Years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 30-6.
56. Franciosi JP, Hommel KA, DeBrosse CW, Greenberg AB, Greenler AJ, Abonia JP, *et al.* Quality of life in pediatric eosinophilic esophagitis: what is importante to patients? *Child Care Health Dev* 2012; 38:477-83.

**CORRESPONDENCE TO**

Maria João Sousa  
Immunoallergology Department  
Unidade I  
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/ Espinho  
Rua Conceição Fernandes  
4434-502 Vila Nova de Gaia  
Email: mariaj.sousa@gmail.com

Received for publication: 15.06.2016

Accepted in revised form: 20.03.2017