

## La esofagitis eosinofílica: cuatro argumentos a debate

### Eosinophilic esophagitis: Four arguments to discuss

En 1978, Landres et al<sup>1</sup> hicieron la primera descripción de una insólita enfermedad inflamatoria crónica del esófago a la que bautizaron como esofagitis eosinofílica (E-Eos), por la densa infiltración de eosinófilos maduros que presenta el epitelio escamoso de su mucosa<sup>2,3</sup>. Se trata de un proceso “emergente” con apenas 3 décadas de vida científica conocida y “en alza”, ya que la literatura médica ha pasado, en una década, de dedicarle apenas un par de trabajos al año a superar los 70 artículos publicados en el año 2006<sup>4</sup>. Este reciente interés por la E-Eos explica que al día de hoy existan varias cuestiones a debate sobre ésta, algunas de las cuales comentaremos brevemente en 4 puntos:

1. *Definir el criterio diagnóstico de la E-Eos*<sup>3,4,7-10</sup>. Todo comienza con el hallazgo de una densa infiltración de eosinófilos, a nivel del epitelio escamoso del esófago, detectada en biopsias endoscópicas a lo largo de éste. A la vista de dicho descubrimiento hay que descartar, en primer lugar, que la enfermedad por reflujo gastroesofágico (enf-RGE) sea la causa principal de eosinofilia esofágica. Esto obliga a monitorizar el pH del esófago distal o, en su defecto, a comprobar la persistencia de la infiltración eosinofílica del esófago, después de un tratamiento de 4-6 semanas con inhibidores de la bomba de protones (IBP) a dosis altas. Después de este primer paso, no hay que olvidar que existen varios procesos que se pueden acompañar de eosinofilia esofágica variables (enfermedad de Crohn, vasculitis de Churg-Strauss, enfermedades parasitarias, leiomiomatosis local, etc.). Por último, habrá que comprobar que no estemos ante una gastroenteritis eosinofílica (GE-Eos) o un síndrome hipereosinófilo (SHE)<sup>3-5</sup>.

En general, son datos que apuntan a E-Eos: que el paciente aqueje síntomas de disfunción local (regurgitación, pirosis, disfagia e impactación alimentaria); que el sujeto en cuestión sea un niño o adulto joven del sexo masculino; que tanto él como sus familiares directos cuenten síntomas de enfermedad atópica (rinoconjuntivitis alérgica, asma, eccema, dermatitis atópica) y que la exploración endoscópica descubra algunas imágenes especiales como punteado o placas blanquecinas (microabscesos eosinófilos) y, sobre todo, el hallazgo de un esófago arrugado o anillado.

Finalmente, la consideración cuidadosa del material biopsico en varios puntos del esófago ofrece algunas sugerencias orientativas. Así, cuando la eosinofilia epitelial supera las 20 células por campo de gran aumento (CGA) (400 aumentos) es probable que estemos ante una E-Eos. Por el contrario, esta eosinofilia suele ser inferior a 10 células por CGA, en la enf-RGE. A su vez, la infiltración eosinofílica en la enf-RGE predomina en el esófago distal, mientras que en la E-Eos suele ser parecida a todos los niveles de éste y es frecuente, en esta última, el hallazgo de microabscesos superficiales

(agregados de más de 4 eosinófilos), y la hiperplasia de la zona basal del epitelio escamoso.

2. *La posible relación patogénica de la E-Eos con la GE-Eos*, con la que comparte circunstancias etiológicas (alérgenos alimentarios) y vecindad topográfica, en el tubo digestivo<sup>3,5-8</sup>. La primera señal que pone en marcha la E-Eos, en la mayoría de las ocasiones, es la oferta de péptidos alimentarios que se comportan como alérgenos, por parte de las células dendríticas de la mucosa esofágica, a los linfocitos T vecinos de fenotipo colaborador (LT-CD4<sup>+</sup>). Este evento provoca la activación, proliferación y diferenciación en sus líneas operativas principales (Th-1 y Th-2). Hoy sabemos que en la E-Eos domina, con mucho, la diferenciación Th-2, con su expresión tisular preferente de las citoquinas interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13. La IL-5 es un factor eosinopoyético y las IL-4 e IL-13 se comportan como potentes inductoras de las quimiocinas eosinoatrayentes conocidas como eotaxinas. Ambos hechos propician la infiltración masiva de la mucosa esofágica por granulocitos eosinófilos que, bajo el estímulo etiológico de alérgenos alimentarios y ambientales, liberan localmente toda una serie de biomoléculas lesivas, como la proteína básica mayor, junto con quimiocinas (eotaxinas, IL-8, etc.), citoquinas (IL-2, IL-3, factor de necrosis tumoral alfa [TNF-alfa], interferón alfa [INF-alfa], etc.), mediadores lipídicos (leucotrienos, factor activador de plaquetas [PAF], etc.) y radicales libres de O<sub>2</sub>. A su vez, esta acción sinérgica entre la IL-4 y la IL-13, dado su papel regulador sobre la síntesis de la reagina IgE, podría explicar los niveles séricos elevados de esta inmunoglobulina, que presentan bastantes casos de E-Eos.

3. *Asociación entre la E-Eos y las enfermedades alérgicas del árbol respiratorio como el asma*<sup>3,8-10</sup>. Varios datos sostienen esta asociación: la coincidencia de exacerbaciones patológicas de algún caso de E-Eos con los meses de máxima polinización; los resultados de algunos modelos experimentales en los que la colocación de ciertos aeroalérgenos en la nariz o en la tráquea de ratones sensibilizados a éstos no sólo provocan inflamación eosinofílica en el árbol bronquial, sino también en el esófago; el hecho de que estas E-Eos murinas sean mediadas por citoquinas Th-2 (IL-5 e IL-13), como ocurre en las humanas, y, también, el parecido entre la lesión histológica y el paisaje celular y molecular de la E-Eos y sus equivalentes en el asma bronquial. De ahí, la denominación pintoresca, pero evidentemente gráfica, que algún autor ha dado a la E-Eos de “asma esofágico”.

4. *El fin estratégico del tratamiento de las E-Eos*. No existe acuerdo sobre si debemos aliviar sólo los síntomas con tratamientos paliativos o intentar eliminar, además, la inflamación eosinofílica de la pared esofágica<sup>3,5,6</sup>.

En primer lugar, la administración de antiácidos del tipo de los IBP ayuda al diagnóstico diferencial con la enf-RGE, y puede actuar como tratamiento paliativo. Y esto es así debido a la asociación bidireccional entre la enf-RGE, la causa más frecuente de eosinofilia esofágica, y la E-Eos, que en su penetración transmural puede afectar a la capa muscular y provocar dismotilidad y síntomas de reflujo en algunos pacientes, que se alivian con IBP. Otro tratamiento paliativo de los síntomas graves de disfagia es la dilatación endoscópica de la estenosis organizada, técnica que habrá

que practicar con sumo cuidado para evitar desgarros de la mucosa profunda e incluso perforaciones.

En segundo lugar, se encuentra, como terapéutica etiológica, la administración de dietas alimentarias en las que se hayan eliminado posibles alérgenos, y son tres los modelos utilizados. En el primero, se prescinde de aquellos alimentos que han dado cutirreacciones positivas, con el inconveniente del escaso valor predictivo de las pruebas alérgicas actuales. En el segundo, se prescinde de los alimentos que sabemos que son altamente alergénicos (leche, huevos, pescado, mariscos, soja, cacahuets, etc.) con el inconveniente de eliminar a ciegas alimentos importantes para un régimen normal. En tercer lugar, se elabora una dieta elemental a base de aminoácidos libres y triglicéridos de cadena media, con el inconveniente del costo elevado de ésta y de ser insufrible al paladar, por lo que hay que administrarla por vía nasogástrica. Es evidente que se necesita, con urgencia, mejorar las técnicas para detectar con seguridad posibles alérgenos alimentarios y prescindir sólo de ellos en la dieta.

En el capítulo de las terapéuticas patogénicas destaca la utilización de corticoides, que por su actividad eosinopénica son capaces de borrar la infiltración eosinofílica en pocas semanas. Se pueden usar esteroides en forma sistémica (dosis de prednisona oral de 1-2 mg/kg/día, sin sobrepasar los 60 mg), sólo durante varias semanas, en situaciones de emergencia clínica, dado sus efectos secundarios y, sobre todo, en forma tópica (fluticasona administrada en aerosol, pero tragada, en dosis de 440-880 µg/día en niños y el doble en adultos), mucho mejor tolerada. El tiempo dirá el papel que pueden jugar como terapéuticas patogénicas algunos inmunomoduladores como el montelukast (inhibidor del receptor del leucotrieno D4) y, sobre todo, el anticuerpo monoclonal anti-IL5.

## Bibliografía

1. Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology*. 1978;74:1298-301.
2. Noel RJ, Putnam PE, Rothemberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med*. 2004;351:940-1.
3. Ferguson DD, Fox-Orenstein AE. Eosinophilic esophagitis: An update. *Dis Esophagus*. 2007;20:2-8.
4. Dellon ES, Aderoju A, Woosley JT, Sandlers RS, Shaheen NJ. Variability in diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: A systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2300-13.
5. Rothemberg MC. Eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:11-28.
6. Furuta GT, Straumann A. Review article: The pathogenesis and management of eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:173-82.
7. Sánchez Fayos P, Martín MJ, González A, Porres JC. Los granulocitos eosinófilos: de residentes habituales de la mucosa gastrointestinal normal a protagonistas agresivos de la gastroenteritis eosinofílica. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29:352-357.
8. Blanchard C, Rothemberg ME. Basic pathogenesis of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2008;18:133-43.
9. Mishara A, Hogan SP, Brandt EB, Rothemberg ME. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest*. 2001;107:83-90.
10. Arora AS, Yamazaki K. Eosinophilic esophagitis: Asthma of the esophagus? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:523-30.

P. Sánchez-Fayos Calabuig\*, M. J. Martín Rellosa y J. C. Porres Cubero

*Servicio de Aparato Digestivo, Fundación Jiménez Díaz, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma, Madrid, España*

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: psanchez@fjd.es (P. Sánchez-Fayos Calabuig).

doi:10.1016/j.rce.2009.03.002

## Excesivo colapso dinámico de la vía aérea: una nueva entidad

### Excessive dynamic airway collapse: A new disease

Presentamos el caso de una mujer de 87 años de edad, con antecedentes de HTA, diabetes, hipercolesterolemia y cardiopatía hipertensiva, con múltiples ingresos hospitalarios en los últimos 12 años por episodios de disnea y sibilantes, por lo que había sido diagnosticada de asma bronquial. Refería disnea habitual de medianos esfuerzos. Acudió a urgencias por dificultad respiratoria intensa con estridor y cianosis periférica, asociada a tos con expectoración escasa. Estaba taquipneica, afebril y hemodinámicamente estable. A la auscultación pulmonar presentaba sibilancias dispersas. El resto de la exploración era normal. En la analítica destacaba una hemoglobina de 11,4 g/dl y la

gasometría arterial realizada al ingreso mostraba una presión parcial de oxígeno (pO<sub>2</sub>) de 71 mmHg, una presión parcial de dióxido de carbono (pCO<sub>2</sub>) de 45 mmHg, pH de 7,38 y saturación de oxígeno (O<sub>2</sub>) del 94%. En la radiografía de tórax no se observaban alteraciones relevantes. La espirometría también era normal, con una capacidad vital forzada de 1.890 ml (94%), un volumen espiratorio forzado en el 1.º segundo de 1.360 ml (102%) y un cociente volumen espiratorio forzado en el 1.º segundo/capacidad vital forzada del 104%. El test broncodilatador fue negativo. Se instauró a su ingreso tratamiento con broncodilatadores y corticoides sistémicos, con escasa mejoría. Esta evolución clínica, unida a la normalidad de las pruebas funcionales respiratorias, cuestionó el diagnóstico de asma, por lo que se decidió realizar otras pruebas complementarias para el estudio de la vía aérea. Una tomografía computarizada torácica dinámica (al final de la inspiración y en espiración) puso de manifiesto una aproximación excesiva de la pared posterior de la tráquea hacia la pared anterior