

Esofagitis eosinofílica

JAVIER MARTÍN DE CARPI

Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.
javiermartin@hsjdbcn.org



Roger Ballabre

Puntos clave

● La esofagitis eosinofílica (EE), también llamada esofagitis eosinofílica primaria o esofagitis alérgica, es una entidad de reciente descripción caracterizada por una infiltración eosinofílica aislada del esófago en número igual o superior a 15-20 eosinófilos por campo de gran aumento, que en los últimos años está experimentando un importante aumento en su diagnóstico.

● La presencia de una clínica dominada por episodios de disfagia y alimentos impactados a nivel del esófago, en ocasiones superponible a la causada por el reflujo gastroesofágico, en pacientes preadolescentes y adolescentes (edad media, 10 años) en quienes hayan fracasado las medidas antirreflujo, debe hacernos pensar en la posibilidad de EE.

● Pese a que la etiología de la EE permanece desconocida, hasta un 50% de los pacientes presenta algún tipo de alergia alimentaria, por lo que se debe realizar estudios de

hipersensibilidad a alimentos para determinar posibles antígenos de la dieta implicados.

● Ante la sospecha de EE, deberán realizarse tomas múltiples de biopsias esofágicas para llegar al diagnóstico histológico, ya que un aspecto endoscópico normal no excluye la infiltración eosinofílica subyacente.

● Pese a que no hay un consenso establecido en el tratamiento de la EE, parece adecuada la búsqueda de la remisión clínica e histológica para evitar posibles complicaciones futuras. Las dietas de exclusión y elementales en los casos de alergias alimentarias probadas, así como los esteroides (tanto sistémicos como tópicos), han demostrado altas tasas de efectividad en la desaparición de la clínica y de las lesiones microscópicas. La posible utilidad de otros tratamientos de más fácil cumplimiento y menos efectos secundarios (montelukast y mepolizumab) constituyen alternativas prometedoras en la EE.

La esofagitis eosinofílica (EE) es una inflamación crónica y aislada del esófago, definida por una importante infiltración eosinofílica. Si bien los primeros casos de adultos con EE con disfagia como forma de presentación fueron descritos ya en 1975, no es hasta 1995 cuando Kelly y Sampson definen la EE sin repuesta a las medidas antirreflujo convencionales y con repuesta a una dieta elemental como un cuadro diferente de la esofagitis por reflujo gastroesofágico¹. A partir de ese momento y de forma muy importante en los últimos años, la EE ha experimentado un importante aumento en su diagnóstico, hecho éste que parece corresponder tanto a un aumento en su incidencia como a una mejor detección de un cuadro cada vez más conocido por el clínico². Pese a que su etiología es desconocida, se evidencia una alta prevalencia de alergia alimentaria (tanto mediadas por IgE como no mediadas por IgE), así como de otros fenómenos de hipersensibilidad tanto en pacientes con EE como en sus familiares. Hay un marcado predominio del sexo masculino (hasta el 75% de los casos) y el pico de incidencia se da alrededor de los 10 años de edad. La forma de presentación varía con la edad, y la disfagia y los alimentos impactados son los síntomas más frecuentes. El diagnóstico histológico viene definido por una infiltración del epitelio escamoso igual o superior a 15-20 eosinófilos por campo de gran aumento. Dado que el aspecto endoscópico puede variar desde la normalidad hasta hallazgos bastante característicos (esófago corrugado, placas blanquecinas, erosiones longitudinales), es recomendable la realización de biopsias esofágicas múltiples en todo paciente con sospecha de EE.

Objetivo del tratamiento de la esofagitis eosinofílica

Uno de los aspectos controvertidos respecto al abordaje terapéutico de la esofagitis eosinofílica deriva de la escasa experiencia sobre su evolución a medio y largo plazo^{3,4}. Pese a que hay evidencias clínicas de posibles complicaciones atribuidas a la infiltración eosinofílica de la mucosa esofágica de manera mantenida (estenosis que pueden ser más o menos extensas, incluido el llamado esófago de pequeño calibre, desgarros y roturas esofágicas), la mayor parte de ellas corresponden a observaciones clínicas aisladas y siempre en pacientes adultos después de larga evolución de la enfermedad. Es por ello que muchos autores se plantean dudas acerca de cuál debe ser el objetivo terapéutico a alcanzar: ¿deberíamos conseguir como fin último la curación de la mucosa, con la consiguiente desaparición o mejoría de la infiltración eosinofílica, o podríamos contentarnos con la mejoría clínica y el control sintomático? El mayor conocimiento de esta entidad debería arrojar luz sobre esta cuestión, ya que su respuesta podría ser fundamental a la hora de optimizar la terapia, teniendo en cuenta que mientras algunas opciones terapéuticas combinan los efectos en la mejoría clínica con la resolución histológica, otros igualmente eficaces en cuanto a control de los síntomas fracasan en la curación mucosa.

Tratamiento nutricional

En los pacientes afectados de esofagitis eosinofílica en los que se demuestra algún tipo de alergia alimentaria, la exclusión de la dieta del alérgeno aparentemente implicado es la primera me-

didada terapéutica. Es notable la clara relación que algunos pacientes establecen entre alimentos concretos y la aparición de síntomas, fundamentalmente con episodios de atascamiento de sólidos. Parece obvia, por tanto, la necesidad de eliminar dichos alimentos de la dieta habitual del individuo. Los tests de hipersensibilidad a alimentos, que deberían cubrir tanto los mecanismos mediados por IgE (pruebas cutáneas y CAP o RAST específicas de IgE) como los no mediados por IgE (*patch tests*)⁵, pueden poner de manifiesto hipersensibilidad previamente desconocida a otros alimentos. En estos casos la opción adecuada debe ser establecer el ensayo terapéutico mediante la exclusión de dichos alimentos. La eliminación selectiva de estos alimentos consigue en algunos casos por sí sola la desaparición de los síntomas (observación personal). Considerando que algunos de estos pacientes presentan alergias alimentarias múltiples, diversos estudios han evaluado la efectividad de determinadas dietas elementales, y se ha objetivado una buena repuesta tanto clínica como histológica en los pacientes tratados, llegando en algunos casos hasta el 98%⁶⁻⁸. De todas formas hay que tener en cuenta que la edad de presentación de esta enfermedad en preadolescentes y adolescentes constituye una limitación importante para la aceptación y el cumplimiento de estas dietas.

Tratamiento farmacológico

El abordaje farmacológico de la esofagitis eosinofílica ha estado basado fundamentalmente en el empleo de los esteroides. En uno de los estudios más amplios publicados hasta la fecha en pacientes pediátricos, Liacouras et al demostraban la desaparición de síntomas, así como la mejoría (que no resolución) de la infiltración mucosa, en pacientes pediátricos tratados con corticoterapia sistémica (metilprednisolona a 1,5 mg/kg/día)⁹. Sin embargo, tras la supresión de la medicación, los autores observaban una alta tasa de recurrencia tanto clínica como anatómopatológica. Con el fin de minimizar los efectos secundarios que el uso de esteroides puede ocasionar en estos pacientes, diferentes estudios han evaluado la efectividad de tratamientos tópicos a base de preparados esteroideos utilizados habitualmente como antiinflamatorios inhalados, como es el caso del propionato de fluticasona. La técnica consiste en la utilización de los dispositivos MDI (*metered dose inhaler*) indicando al paciente que, a diferencia de lo que es habitual en el tratamiento del asma, no realice una inspiración coordinada, produciéndose así el depósito del polvo seco en la pared posterior de la faringe. La deglución de dicho polvo, junto con la ausencia de ingestión de sólidos o líquidos en los 30 min posteriores, favorece la acción tópica del fármaco sobre la mucosa esofágica. Los estudios publicados que han utilizado esteroides tópicos en pacientes pediátricos y adultos han mostrado altas tasas de remisión tanto clínica como histológica, si bien en la mayor parte se trata de pequeños grupos de pacientes¹⁰⁻¹⁴. Asimismo, en estos trabajos no se ha evaluado adecuadamente el efecto a largo plazo de la terapia ni la posibilidad de recurrencia. En la actualidad constan en la literatura unos 70 pacientes (entre niños y adultos) tratados con esta medicación, y se ha comunicado únicamente la candidiasis oral como efecto secundario reseñable. La dosis comúnmente utilizada en niños es de 4 *puffs* de 220 µg de propionato de fluticasona, 2 veces al día y mantenida durante 6-8 semanas.

Otros fármacos habitualmente utilizados como antialérgicos, como es el caso de los agentes estabilizadores de la membrana de los mastocitos (cromoglicato y ketotifeno), también han sido empleados en cuadros de enteropatía eosinofílica con infiltración diseminada a lo largo del tubo digestivo, si bien en la literatura no hay datos de su utilización en la EE.

Recientes estudios han evaluado la utilidad de los antagonistas de los receptores de leucotrienos en la EE^{15,16}. Montelukast bloquea selectivamente los receptores D₄ de los cisteinil leucotrienos que se encuentran en los eosinófilos. Los leucotrienos inducen, entre otros efectos importantes en las reacciones de alergia a aeroalérgenos (contracción de la musculatura lisa, edema de la vía aérea, hipersecreción de moco, reducción de la motilidad ciliar), la migración y la activación de los eosinófilos. El bloqueo del receptor localizado en el eosinófilo reduciría fundamentalmente así su acción inflamatoria. Frente a la buena respuesta clínica con desaparición de los síntomas en los pacientes tratados con montelukast (a dosis entre 10 y 100 mg/día) y su buen perfil de seguridad, condiciones ambas que lo convertirían en una buena alternativa al tratamiento esteroideo, en la mayor parte de los estudios publicados, el uso de montelukast no consigue una reducción en el grado de inflamación eosinofílica esofágica¹⁷. Pese a ello, en nuestra experiencia personal hemos observado la desaparición de la infiltración eosinofílica en algún caso de EE asociada a hipersensibilidad frente a aeroalérgenos con tratamiento exclusivo con montelukast.

La interleucina 5 (IL-5) es una citocina implicada en diferentes aspectos de la acción de los eosinófilos (producción, activación y reclutamiento) y cuyo papel en la patogenia de la EE ha quedado demostrado. Recientemente, 2 estudios han valorado la eficacia y seguridad del uso de un anticuerpo monoclonal dirigido contra la IL-5 (mepolizumab) en pacientes afectados de síndrome hipereosinofílico primario, entre los que se incluía un caso de esofagitis eosinofílica^{18,19}. Tras 3 dosis intravenosas de mepolizumab, todos los pacientes experimentaban mejoría clínica, reducción de la eosinofilia periférica y remisión histológica. Los autores de estos trabajos señalan que el uso de anti-IL-5 constituye una opción segura, efectiva y con capacidad de evitar el uso de corticoides. Pese a tratarse de una prometedora opción terapéutica, actualmente su uso en EE está limitado a la inclusión en ensayos clínicos.

Dilataciones esofágicas

Pese a tratarse de una entidad que inicialmente fue descrita en adultos, la mayor parte de los conocimientos sobre la etiología, el diagnóstico y el tratamiento de la EE procede de los estudios realizados en pacientes pediátricos. Frente a ello, en los últimos años han aumentado los casos descritos en adultos^{20,21}, en su mayoría pacientes con antecedentes de clínica de larga evolución que han tenido EE no diagnosticada durante años. Esto podría explicar el hecho de que en los pacientes adultos la EE se presente asociada en ocasiones a diferentes grados de estenosis esofágica y que en muchos casos sea necesario el tratamiento a base de dilataciones neumáticas, bien con balón, bien por medio de bujías de Savary. La dilatación esofágica es efectiva en la desaparición mantenida (hasta 6 meses) de la disfagia, pero es una técnica dolorosa, no exenta de posibles complicaciones (laceraciones y, en menor medida, perforación), con

alta tasa de recidivas subsidiarias de nuevas dilataciones y que no modifica la enfermedad de base.

Conclusiones

La esofagitis eosinofílica constituye una entidad de reciente descripción que, pese a cursar con una clínica superponible en muchos casos a la secundaria a esofagitis por reflujo, no responde a las medidas antirreflujo clásicamente utilizadas. No hay un consenso comúnmente aceptado respecto al tratamiento óptimo de los pacientes con EE. Las decisiones terapéuticas a instaurar deben tener en cuenta el impacto que la enfermedad tiene en el individuo, así como la evolución y el pronóstico esperables. Pese a que la historia natural de la enfermedad todavía debe ser correctamente determinada, hay casos descritos de estenosis esofágicas supuestamente secundarias a una infiltración eosinofílica prolongada. Estas situaciones han sido descritas fundamentalmente en adultos después de años de síntomas no diagnosticados correctamente y habitualmente atribuidos a reflujo gastroesofágico. Por ahora desconocemos el tiempo requerido para la aparición de estas complicaciones, así como su potencial reversibilidad con tratamientos no invasivos. Por todo ello, la experiencia clínica y la literatura disponible abogan por la utilización de terapias nutricionales y médicas en los niños y adolescentes afectados de EE. Por otro lado, diferentes experiencias personales (la mayoría de ellas publicadas en forma de casos clínicos) indican que una importante fracción de los adultos que presentan EE se benefician más de las técnicas de dilatación esofágica, las cuales deben ser realizadas con extrema cautela al no estar exentas de posibles complicaciones.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. Kelly K, Lazenby A, Rowe P, Yardley J, Perman J, Sampson H. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology*. 1995;109:1503-12.
2. Martín de Carpi J, Varea V, Gómez M, Castejón E, Villegas P, Masiques ML, et al. Eosinophilic esophagitis: increasing prevalence or best recognized? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39 Suppl 1:S240-1.
3. Sposito S, Marinello D, Paracchini R, et al. Long-term follow-up of symptoms and peripheral eosinophil counts in seven children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38:452-6.
4. ●● Straumann A, Spichtin HP, Grize L, et al. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology*. 2003;125:1660-9.
5. Spergel J, Beausoleil JL, Mascarenhas M, et al. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:363-8.
6. 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.
7. ●● Liacouras C, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:1198-206.
8. Liacouras C, Wenner W, Brwn K, et al. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;26:380-5.
9. Teitelbaum J, Fox V, Twarog F, Nurko S, Antonioli D, Gleich G, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology*. 2002;122:1216-25.
10. Remedios M, Campbell C, Jones DM, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:3-12.
11. Noel RJ, Putnam PE, Collins MH, Assaad AH, Guajardo JR, Jameson SC, et al. Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:568-75.

12. Faubion W, Perrault J, Burgart L, Zein N, Clawson M, Freese D. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;27:568-75.
13. Arora AS, Perrault J, Smyrk TC. Topical corticosteroid treatment of dysphagia due to eosinophilic esophagitis in adults. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:830-5.
14. Attwood SE, Lewis CJ, Bronder CS, Morris CD, Armstrong GR, Whittam J. Eosinophilic esophagitis: a novel treatment using montelukast. *Gut.* 2003;52:181-5.
15. Vanderhoof JA, Young RJ, Hanner TL, et al. Montelukast: use in pediatric patients with eosinophilic gastrointestinal disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36:293-4.
16. Daikh BE, Ryan CK, Schwartz RH. Montelukast reduces peripheral blood eosinophilia but not tissue eosinophilia or symptoms in a patient with eosinophilic gastroenteritis and esophageal structure. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90:23-7.
17. Garret JK, Jameson SC, Thomson B, Collins MH, Wagoner LE, Freese DK, et al. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:115-9.
18. Plotz SG, Simon HU, Darsow U, Simon D, Vassina E, Yousefi S, et al. Use of an anti-interleukin-5 antibody in the hypereosinophilic syndrome with eosinophilic dermatitis. *N Engl J Med.* 2003;349:2334-9.
19. Sgouros SN, Bergele C, Mantides A. Eosinophilic esophagitis in adults: what is the clinical significance? *Endoscopy.* 2006;38:515-20.
20. Desai TK, Stecevic V, Chang CH, Goldstein NS, Badizadegan K, Furuta GT. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc.* 2005;61:795-801.
21. Potter JW, Saeian K, Staff D, Massey BT, Komorowski RA, Shaker R, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem with unique esophageal features. *Gastrointest Endosc.* 2004;59:3551-61.

Bibliografía recomendada

Furuta GT, Straumann A. Review article: the pathogenesis and management of eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:173-82.

Reciente y exhaustiva revisión de los conocimientos actuales sobre la EE (etiopatogenia, presentación clínica, hallazgos endoscópicos e histológicos y diferentes opciones terapéuticas).

Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:11-28.

El autor hace una completa puesta al día de las diferentes entidades caracterizadas por la infiltración eosinofílica en el tubo digestivo, relacionando la EE con otros cuadros englobados dentro de los trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios.

Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher K, 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.

Uno de los pocos artículos hasta la fecha en la que se realiza un seguimiento prolongado en el tiempo de los pacientes diagnosticados de EE

Liacouras C, 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.

El grupo del Children's Hospital de Pennsylvania, dirigido por Liacouras, es el que ha publicado las series más amplias de pacientes pediátricos afectados de EE y este estudio retrospectivo constituye un punto de referencia obligado en el estudio de esta entidad. Del propio Liacouras es el concepto de EE como "una epidemia de nuestros días".

Martín de Carpi J, Gómez M, Castejón E, Masiques ML, Vilar V, Varea V. Aumento del diagnóstico de esofagitis eosinofílica en nuestro medio. *An Pediatr.* 2005;62:333-9.

La serie más amplia publicada en nuestro país recoge la experiencia en el diagnóstico y tratamiento a lo largo de 7 años en un hospital pediátrico de tercer nivel de nuestro entorno. Incluye asimismo una exhaustiva revisión de esta entidad.