

---

---

## Caso Clínico / Clinical Case

---

# ESOFAGITE EOSINOFÍLICA

C. GONÇALVES, F. SILVA, I. COTRIM

### Resumo

A esofagite eosinofílica tem sido relatada como causa frequente, embora provavelmente sub-diagnosticada, de disfagia em crianças e adultos jovens do sexo masculino. Por ser este um tema que tem despertado atenção crescente, acerca do qual existem apenas relatos dispersos na literatura, os autores apresentam um caso clínico e propõe uma revisão focando a patogenia, aspectos clínicos, endoscópicos, histológicos e diagnóstico diferencial, bem como as alternativas terapêuticas disponíveis.

### Summary

Eosinophilic esophagitis is a frequent, although underdiagnosed, cause of dysphagia in children and young males. As the published data is scarce, the authors report a case and review the literature, focusing on the pathogenesis, clinical, endoscopic and histological differential diagnosis aspects, as well as alternative available therapies.

*GE - J Port Gastroenterol 2005, 12: 172 -176*

## INTRODUÇÃO

A esofagite eosinofílica (EE) é citada actualmente como causa relativamente comum de disfagia, sobretudo em crianças e adultos jovens do sexo masculino. O aumento de frequência desta patologia deve-se, provavelmente, ao facto de ter sido sub-diagnosticada nos últimos anos. Para isso contribuiu o facto de se pensar ser uma patologia própria da população pediátrica, bem como muitos doentes serem erradamente diagnosticados como tendo doença de refluxo gastro-esofágico (DRGE). Apesar de não existirem achados patognomónicos, há um leque de alterações bastante características que, no entanto, podem facilmente passar despercebidas se não estivermos alerta para as reconhecer.

Apesar de este ser um tema que tem despertado uma atenção crescente, os dados na literatura são escassos e dispersos. Apresentamos um caso clínico e propomos uma revisão acerca desta entidade, onde sistematizaremos os aspectos clínicos, exames complementares de diagnóstico e opções terapêuticas, de acordo com as publicações mais actuais.

## CASO CLÍNICO

Jovem de 13 anos, sexo masculino, com queixas esporádicas (desde há alguns anos) de disfagia para sólidos. Sem rebate no estado geral ou outros sintomas

acompanhantes. Antecedentes de atopia (para pólenes, peixe e picadas de insecto). Exame físico normal.

Do estudo analítico há apenas a destacar eosinofilia periférica (500/ $\mu$ l) e multi-rast alimentar positivo para os amendoins e peixe.

Fez trânsito baritado, que revelou esófago com calibre reduzido, mas modificável e sem alterações significativas da motilidade. A endoscopia digestiva alta identificou estenose relativa do esófago superior, mucosa esofágica nacarada, com aspecto "traqueiforme" (Figura 1) e laceração condicionada pela passagem do endoscópio (Figura 2). O estômago e duodeno não tinham alterações significativas. Fizeram-se biopsias esofágicas, que revelaram epitélio malpighiano permeado por



Figura 1 - Esófago anelar, com aspecto "traqueiforme".



**Figura 2 - Laceração do esófago proximal observada à retirada do endoscópio (*crepe paper sign*).**

eosinófilos, com presença de mais de 20 eosinófilos em alguns campos de grande ampliação (Figura 3). A histologia gástrica e duodenal não tinha alterações significativas.

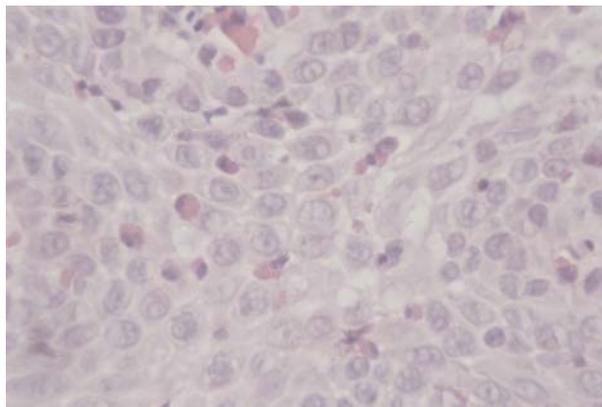
Foi proposta dieta de evicção dos alimentos implicados de acordo com a história clínica e com o RAST, estando o doente assintomático até ao momento.

## DISCUSSÃO

A esofagite eosinofílica caracteriza-se por um infiltrado esofágico de eosinófilos (células essas ausentes do esófago normal) (1), presumivelmente de etiologia alérgica ou idiopática. Há alguns anos, acreditava-se fazer parte do espectro da DRGE, embora recentemente tenha sido reconhecida como uma entidade distinta (2).

É comum a associação com outras manifestações atópicas, pelo que se pensa que possa ser uma resposta a antígenos ambientais (3). Contudo, a resposta inconsistente à evicção de alérgenos sugere o envolvimento de outros mecanismos. Ao contrário do que se poderia esperar, nem só a ingestão de substâncias "imunogénicas" é responsável pela resposta inflamatória nestes doentes (4).

Uma vez no epitélio esofágico, os eosinófilos persistem devido à produção de substâncias como a interleucina-3, interleucina-5 e o factor estimulante de colónias de macrófagos (GM-CSF), sendo a resposta inflamatória contínua a responsável pela disfagia. Uma observação interessante, é que o infiltrado eosinofílico se associa a disfagia mesmo na ausência de diminuição do lúmen esofágico (3). Uma das hipóteses colocadas é que tal facto se deva a alterações a nível da motilidade (5) ou a uma perda da "elasticidade" da mucosa (6), condicionadas pelo processo inflamatório.



**Figura 3 - Permeação do epitélio malpighiano por eosinófilos (> 20 cga).**

Tal como exemplificado no nosso caso, a doença afecta sobretudo indivíduos jovens do sexo masculino, sendo geralmente diagnosticada na infância e até à terceira ou quarta décadas de vida (3). Em cerca de 77% dos casos existe uma história pessoal de atopia (3), principalmente nas crianças (4).

A principal manifestação clínica é a disfagia para sólidos (2,7,8), que pode atingir até 92% dos doentes (3), por vezes com episódios recorrentes de impactação alimentar. A severidade destes sintomas "obstrutivos" contrasta com a escassez de achados radiológicos e endoscópicos. Outras queixas menos comuns são os vómitos ou dor retroesternal (9), bem como atraso de crescimento e perda de peso (1).

A endoscopia pode revelar vários achados que, se devidamente valorizados, nos farão colocar a esofagite eosinofílica como hipótese diagnóstica (3). Assim, é frequente a observação de vários anéis que conferem ao esófago um aspecto em "traqueia" ou "enrugado" (5), bem como de mucosa "rígida", esbranquiçada (por vezes granular, com múltiplas pápulas (8), que correspondem a abscessos eosinofílicos). São ainda frequentes as estenoses proximais que, após transposição do endoscópio, dão origem a lacerações fáceis (e por vezes profundas) da mucosa (o chamado *crepe paper sign*) (6). Estas alterações são bem ilustradas pelas imagens endoscópicas do nosso doente. Apesar disso, não é rara a descrição de um esófago endoscopicamente "normal" (7). A endoscopia é, também, importante pela ausência de alterações compatíveis com DRGE, permitindo-nos fazer o diagnóstico diferencial com essa e outras patologias.

O exame histológico é o *gold standard* no diagnóstico, sendo este estabelecido quando existe um acentuado infiltrado eosinofílico intraepitelial\*, com um número

\*Eosinofilia é definida pela presença de pelo menos 10 eosinófilos por cada dois campos de grande ampliação (3); os eosinófilos não estão geralmente presentes na mucosa esofágica.

superior a 20 eosinófilos por campo de grande ampliação (cga) (4,5,7,8,10). No entanto, alguns autores admitem um *cut off* em torno dos 15 eosinófilos/cga. Outros achados incluem hipertrofia do epitélio (com espessamento da mucosa e hiperplasia da camada basal) (6), podendo ainda existir microabscessos eosinofílicos (8). Recomenda-se a realização de biopsias em toda a extensão da mucosa esofágica (7), o que facilita o diagnóstico diferencial, uma vez que as alterações são mais exuberantes na sua porção proximal. É também recomendável proceder a biopsias do estômago e duodeno, de modo a fazer-se a distinção de fenómenos de gastroenterite eosinofílica com envolvimento esofágico (3). A manometria e pHmetria geralmente não têm alterações. O trânsito esofágico baritado pode revelar um esófago difusamente estreitado, rígido, sem estenoses focais (*small-caliber esophagus*) (11).

Em termos analíticos, detecta-se eosinofilia periférica em cerca de 92% dos doentes (3) (sobretudo nas crianças, uma vez que nos adultos é um achado incomum (4)). São, também, frequentes os doseamentos elevados das IgE. Em cerca de 80% dos doentes há positividade para testes cutâneos ou Rast alimentar (1) (essa positividade verifica-se não só para alérgenos alimentares, mas também ambientais). Alguns dos alimentos mais comumente implicados são o leite, ovos, soja, trigo, amendoins, frango, peixe e mariscos (2,7).

A presença de infiltrado eosinofílico esofágico pode dever-se a agressões de vária ordem, conforme exposto abaixo (Quadro 1) (10).

No entanto, o diagnóstico diferencial da EE coloca-se mais frequentemente com a DRGE, uma vez que esta é uma condição frequente, e as manifestações clínicas podem sobrepor-se. Talvez por essa razão, até há pouco tempo pensava-se que o refluxo gastro-esofágico estava na base da fisiopatologia da EE. A constatação de que a

**Quadro 3 - Evolução dos parâmetros analíticos**

<i>Causas de infiltrado eosinofílico esofágico</i>	
- Doença de refluxo gastro-esofágico	- Doença inflamatória intestinal
- Esofagite eosinofílica idiopática	- Leiomiomatose esofágica
- Infecções fúngicas e parasitárias	- Doença de Hodgkin, doenças mieloproliferativas
- Síndromes de hipereosinofilia periférica	- Carcinomatose
- Alergias alimentares	- Vasculites
- Ingestão de cáusticos	- Esclerodermia
- Vômitos recorrentes	

resposta à terapêutica anti-refluxo era variável consoante a maior ou menor densidade do infiltrado eosinofílico esofágico, levou à distinção entre as duas patologias (5). O Quadro 2 foca os pontos principais na distinção das duas entidades.

A diferenciação com a gastroenterite eosinofílica far-se-á facilmente caso se obtenham biopsias do estômago e duodeno (onde o infiltrado eosinofílico estará presente). Além disso, o infiltrado eosinofílico pode atingir toda a espessura da parede esofágica (e não apenas intraepitelial) (10). Em comum, ambas as condições têm a coexistência de eosinofilia periférica e antecedentes atópicos, bem como uma resposta favorável à terapêutica com corticóides (10).

A suposição de que se trata de um fenómeno com fundo alérgico é a base para a proposta de dietas de eliminação na terapêutica da EE. No entanto, a sua eficácia tem sido variável por várias razões: por um lado, a maioria dos doentes é hipersensível a vários alérgenos, o que invia-

**Quadro 2 - Diagnóstico diferencial entre Esofagite Eosinofílica e Doença de Refluxo Gastro-esofágico**

	EE	DRGE
Anamnese	- Jovens do sexo masculino - Antecedentes de atopia (pessoais e familiares)	- Doentes obesos, com consumos de álcool e tabaco são mais atingidos (independentemente da idade ou sexo)
Endoscopia	- Esófago "traqueiforme" - Estenoses proximais - Lacerações fáceis	- Erosões (ou mucosa normal) - Por vezes, estenoses distais - Esófago de Barrett
Histologia	- > 20 eosinofilos/cga - Infiltrado mais exuberante no esófago proximal	- < 10 eosinofilos/cga - Infiltrado inflamatório mais diverso (outras células) - Predomínio no esófago distal
Resposta aos IBP e pHmetria	-	+
Resposta aos corticóides	+	-

cga - campo de grande ampliação  
ibp - inibidores da bomba de protões  
EE - Esofagite eosinofílica  
DRGE - Doença de refluxo-gastro-esofágico

**Quadro 3 - Esquemas dietéticos aplicáveis na Esofagite Eosinofílica**

**1 - Eliminação de um ou vários alimentos "suspeitos", de acordo com os testes cutâneos (não aplicável nos doentes com testes cutâneos negativos)**

**2 - Dieta oligoantigénica (para os doentes com testes cutâneos negativos), que permite uma série de alimentos não considerados como potenciais "agressores" (vegetais, maçã cozida, arroz, azeite, sal, açúcar, borrego)**

**3 - Dieta elementar, baseada em formulas de aminoácidos já preparadas, recomendada para os doentes que não responderam aos outros tipos de dieta, quando há uma forte suspeita de fenómenos alérgicos. A sua desvantagem reside sobretudo na dificuldade de adesão dos doentes ao regime, bem como nos custos elevados.**

biliza a eliminação de todos eles; por outro, é extremamente difícil manter uma dieta rigorosa a longo prazo, sobretudo se nos lembrarmos de que os doentes são muitas vezes crianças ou jovens adolescentes (3). Outro factor que dificulta a evicção do estímulo antigénico, como única medida terapêutica, é o facto de os aeroalergenos também poderem desencadear a doença (7). A conduta proposta, na prática, é manter a dieta até não haver qualquer sintomatologia (o que pode exigir 2 a 6 semanas), reintroduzindo um alimento a cada 5-7 dias (com vigilância atenta do reaparecimento de queixas) (2). Podemos optar por uma dentre três abordagens dietéticas possíveis (2), conforme sintetizado de seguida (Quadro 3).

A terapêutica farmacológica assenta no uso de corticóides. Estes são recomendados nos casos não associados a alergias alimentares ou nos que não respondem à dieta. Sugere-se a corticoterapia tópica com o intuito de minimizar os efeitos colaterais, sendo consensual a eficácia desta via de administração. Assim, a maioria dos trabalhos propõe 2 *puffs* bi-diários de fluticasona durante cerca de seis semanas (3,4), em doses que variam consoante a idade do doente (2) (2 a 4 anos: *puffs* de 44 µg; 5-10 anos: *puffs* de 100 µg; > 11 anos: *puffs* de 220 µg). Para diminuir os efeitos sistémicos (e o risco de candidíase oral), sugere-se deglutir após a inalação e depois enxaguar a boca (3). Recomenda-se, ainda, que o doente se abstenha da ingestão de alimentos nos 30 minutos que se seguem à toma da medicação (7). Verifica-se uma melhoria dos sintomas, em quase todos os casos, após uma semana. O efeito terapêutico mantém-se, em regra, entre 3 a 18 meses, havendo resposta ao retratamento. Como efeitos adversos, registaram-se casos de candidíase esofágica.

Nos casos em que haja ineficácia dos corticóides tópicos, poderá recorrer-se ao seu uso por via sistémica. As doses descritas nos vários estudos rondam os 1,5 mg/Kg/dia de metilprednisolona, fraccionada em duas doses, durante quatro semanas (3). Em geral, parece haver uma melhoria endoscópica, histológica e analítica acompanhando a resposta clínica (3). No entanto, essa constatação não está presente em todos os estudos (4)

Ainda com base na fisiopatologia, foram testados

medicamentos anti-alérgicos como os anti-histamínicos (p.ex. doxepina), os estabilizadores dos mastócitos (cromoglicato de sódio), bem como os antagonistas dos leucotrienos e da Il-5. Estes são ocasionalmente eficazes na remissão sintomática, sendo especialmente atractivos como terapêutica de manutenção e prevenção de recidivas (2), bem como pelo seu efeito "poupador de esteróides".

Apesar de geralmente não reverter os sintomas de forma satisfatória, a terapêutica anti-refluxo pode ser útil dado que a exposição ao ácido poderá agravar a reacção inflamatória esofágica, sendo que as alterações da motilidade esofágica próprias da EE podem, por si só, predispor ao aparecimento de DRGE (2). Assim, pode ter algum papel como terapêutica acessória (3).

No caso de estenoses que necessitem de dilatação, esse procedimento deve fazer-se com toda a cautela, dado que a mucosa lacera com grande facilidade (12), o que aumenta o risco de perfuração (3). Por outro lado, os efeitos são apenas transitórios, o que desencoraja esta prática.

## CONCLUSÃO

O caso que apresentamos ilustra bem o quadro clínico de esofagite eosinofílica, entidade que deve ser considerada no diagnóstico diferencial de uma disfagia, sobretudo em crianças e adultos jovens sem evidência de DRGE. Os achados mais característicos desta patologia (embora não patognomónicos) são o aspecto anelar do esófago à endoscopia ("esófago traqueiforme"), a mucosa frágil, que lacera facilmente à passagem do endoscópio (*crepe paper sign*) e, sobretudo, uma contagem de eosinófilos intra-epiteliais superior a 20 por campo de grande ampliação. Assim, face a este tipo de queixas, devem sempre ser colhidas biopsias do esófago (mesmo que não existam alterações endoscópicas exuberantes).

A primeira opção terapêutica, dada a sua base alérgica, deve ser a evicção dietética dos alergenos potencialmente implicados, secundada pela terapêutica farmacológica (corticóides e outros fármacos anti-alérgicos) no caso de manutenção das queixas.

*Correspondência:*

Cláudia Gonçalves  
 Serviço de Gastrenterologia  
 Hospital de Santo André S.A.  
 Rua das Olhalvas  
 Pousos  
 2410-197 Leiria  
 Tel.: 24 481 70 00  
*E-mail:* c.goncalves@iol.pt

**BIBLIOGRAFIA**

1. Cincinnati Children's Hospital Medical Center: Eosinophilic Esophagitis research; 2000. Available at <http://allergies.about.com/library/blcinchildrenshosp122700.htm>.
2. Khan S, Henderson WA. Treatment of Eosinophilic Esophagitis in Children. *Gastroenterol* 2002; 5: 367-376.
3. GastroNews Dezembro/98: Esofagite Eosinofílica. Available at [http://www.gastronews.org.br/32\\_gastro/32\\_esofagite.htm](http://www.gastronews.org.br/32_gastro/32_esofagite.htm).
4. Arora AS, Perrault J, Smyrk TC. Topical corticosteroid treatment of dysphagia due to eosinophilic esophagitis in adults. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 830-5.
5. Khan S, Orenstein SR, Di Lorenzo C, Kocoshis SA, Putnam PE, Sigurdsson L, et al. Eosinophilic esophagitis: strictures, impactions, dysphagia. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 22-9.
6. Straumann A, Rossi L, Simon HU, Heer P, Spichtin HP, Beglinger C. Fragility of the esophageal mucosa: a pathognomonic endoscopic sign of primary eosinophilic esophagitis? *Gastrointest Endosc* 2003 57: 407-12.
7. Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003; 6: 49-54.
8. Barclay L. Incidence of eosinophilic esophagitis increasing in adults. 2004. Available at [www.medscape.com/viewarticle/472827](http://www.medscape.com/viewarticle/472827).
9. Orenstein SR, Shalaby TM, Di Lorenzo C, Putnam PE, Sigurdsson L, Mousa H, et al. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1422-30.
10. Ahmad M, Soetikno RM, Ahmed A. The differential diagnosis of eosinophilic esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 242-4.
11. Vasilopoulos S, Shaker R. Defiant dysphagia: small-caliber esophagus and refractory benign esophageal strictures. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3: 225-30.
12. Vasilopoulos S, Murphy P, Auerbach A, Massey BT, Shaker R, Stewart E, et al. The small-caliber esophagus: an unappreciated cause of dysphagia for solids in patients with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endoscopy* 2002; 55: 99-106.