CASOS CLÍNICOS

Esofagitis eosinofílica en niños: Características clínicas y endoscópicas

Carmen Gloria González F¹, Javiera Torres²,
Ricardo Molina U², Paul R Harris¹.

Eosinophilic esophagitis. Report of three cases

Eosinophilic esophagitis in adults (EE) is a disease of unknown cause, characterized by symptoms such as reflux and dysphagia that traditionally do not respond to antacid treatment. It affects mostly young men with a strong personal or familial history of atopy, asthma and allergies. We report three male patients aged 10, 14 and 15 years, all with symptoms of dysphagia, two of them with chest pain caused by spasm of the esophagus, with heterogeneous endoscopic findings which included from leucoplakia to stenosis that needed endoscopic dilatation. All of them had abnormal findings in immunity studies (prick test or IgE levels). They received treatment based on diet measures, acid suppression and leukotriene inhibitors, with satisfactory clinical, endoscopic and histological response. EE should be suspected in children and adults with esophageal symptoms and personal or family history of allergy and asthma (Rev Méd Chile 2009; 137: 666-71).

(Key words: Adolescent; Child; Esophagitis)

Recibido el 18 de agosto, 2008. Aceptado el 9 de enero, 2009.

¹Departamento de Pediatría, Unidad de Gastroenterología y Nutrición, ²Departamento de Anatomía Patología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile.

La esofagitis eosinofílica (EE) en adultos presenta una clínica variable con dolor abdominal, vómitos y disfagia, los que clásicamente son refractarios al tratamiento antiácido. La EE ocurre con mayor frecuencia a edades tempranas y en pacientes de sexo masculino. La causa se desconoce, pero más de la mitad de los pacientes tienen antecedentes personales y familiares de alergia, lo que sugiere un rol para diferentes antígenos¹⁻³.

El diagnóstico se fundamenta en la clínica y presencia de marcada eosinofilia en la biopsia esofágica. Los hallazgos endoscópicos son hetero-

géneos, pudiendo observarse un esófago normal en un tercio de los casos. Dentro de las alteraciones observadas en endoscopias destaca la presencia de estenosis, exudados blanquecinos, pólipos y anillos mucosos entre otros²⁻⁴.

Actualmente el tratamiento se ha enfocado en la restricción de alimentos y uso de medicamentos como corticoides, antihistamínicos, inhibidores de leucotrienos (ILT) y anticuerpos monoclonales antiinterleuquina (IL)-5. Sin embargo, es frecuente que suspendido el tratamiento se presenten recaídas sintomáticas¹⁻⁴.

Debido a que menos información está disponible en niños, el objetivo de este trabajo es presentar una serie clínica de tres niños portadores de EE, sus características clínicas, endoscópicas e histológicas, tratamientos recibidos y respuesta a éstos.

Correspondencia a: Dr. Paul R Harris. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Marcoleta 391, Santiago, Chile. C.P. 6510273. Teléfono: 354-8177. Fax: 633-1457. E mail: pharris@med.puc.cl

CASOS CLÍNICOS

Caso 1. Niño de 10 años, sintomático desde los 7, consulta por disfagia y tos, sin síntomas clínicos de alergia alimentaria. Como antecedentes destacan un estudio de nasofibroscofia y una radiografía de esófago, estómago y duodeno (Rx EED) normales; además, ambos padres tenían antecedentes de alergias y asma. Se continuó el estudio con una endoscopia digestiva alta (EDA), la que a nivel del tercio inferior del esófago mostraba múltiples placas blanquecinas (Figura 1a), por lo que se realizó biopsia. Se inició tratamiento con omeprazol (20 mg/día). El estudio histológico reveló una intensa infiltración epitelial por eosinó-

filos (más de 20 por campo de aumento mayor) compatible con EE (Figura 1b). Tras establecerse el diagnóstico se agregó al tratamiento montelukast (5 mg/día) y se inició el estudio de inmunidad con un *prick test* (PT) que fue normal y determinación de los niveles de inmunoglobulina E (IgE) específicas, las cuales estaban elevadas para nueces, almendras y avellanas, por lo que se eliminaron permanentemente de la dieta.

Durante el seguimiento los síntomas disminuyeron, con disfagia mínima y pirosis leve. Cumplidos 6 meses de tratamiento médico y dietético, con buena adherencia, se realizó EDA control que resultó normal con una significativa disminución del infiltrado eosinofílico y espongiosis epitelial (Figura 2).

Figura 1a. Endoscopia digestiva alta pretratamiento. A nivel del tercio distal del esófago se observan placas puntiformes blanquecinas abundantes, no se observan otras lesiones asociadas.

Figura 1b. Biopsia esofágica pretratamiento. Porción superficial de la mucosa esofágica, que muestra espongiosis del epitelio escamoso y numerosos granulocitos eosinófilos intraepiteliales que en partes forman microabscesos (Hematoxilina-eosina x 200).

Figura 2. Biopsia control. Mucosa esofágica con moderado infiltrado eosinofílico y espongiosis focal del epitelio, se observa significativa disminución del infiltrado respecto del control previo (Hematoxilina-eosina x 200).

El paciente, 6 meses después, comenzó nuevamente con disfagia importante, asociada a pirosis. Una nueva EDA mostró signos de traquelización y leucoplaquias en tercio medio del esófago. Al estudio histológico se observó la reaparición de un intenso infiltrado eosinofílico (Figura 3). Por lo anterior se intensificó el tratamiento aumentando las dosis de los medicamentos (omeprazol 20 mg cada 12 h, montelukast 10 mg/día) y agregando un antihistamínico (hidroxizina 10 mg/día), tras lo cual el paciente continuó con controles periódicos y respuesta clínica favorable.

Figura 3. Biopsia control. Mucosa escamosa de tipo esofágico con espongiosis, papilomatosis, hiperplasia de la capa basal, con aumento acentuado de granulocitos eosinófilos (Hematoxilina-eosina x 200).

Figura 4a. Endoscopia digestiva alta. A nivel de esófago proximal se aprecia un esófago anillado, surcos longitudinales o en "huellas de carreta", además se observa la presencia de un exudado granular blanquecino.

Caso 2. Adolescente varón de 15 años, con antecedentes de rinitis alérgica y alergia clínica a legumbres (diarrea, *rash* cutáneo y facial), con historia de 5 años de disfagia. Presentaba una Rx EED normal y una manometría esofágica compatible con un esófago en cascanueces, por lo que se inició terapia empírica con omeprazol (20 mg/cada 12 h) con buena respuesta, permaneciendo asintomático.

Consultó años después por crisis de dolor torácico, asociado a pirosis y vómitos alimentarios, que se interpretó secundario a un espasmo esofágico y se agregó nifedipino (10 mg) en caso de dolor, con buena respuesta sintomática. Se continuó el estudio con EDA, que mostró la presencia de anillos esofágicos, surcos longitudinales y un exudado blanquecino en el tercio proximal (Figura 4a), cuyas biopsias revelaron múltiples microabscesos eosinofílicos y numerosos eosinófilos intraepiteliales compatibles con EE (Figura 4b).

El PT mostró sensibilización para trigo, maíz, lenteja y maní. Se obtuvieron niveles de IgE elevados para trigo, arroz y sésamo. Se inició terapia de restricción alimentaria para trigo y lentejas, lanzoprazol (30 mg/día) y antagonistas del calcio (nifedipino). Sin embargo, el paciente presentó nuevamente un episodio de dolor atribuible a un nuevo espasmo esofágico. Se decidió agregar al tratamiento montelukast (10 mg/día), manteniéndose asintomático los últimos 8 meses. En EDA control, se observó una clara disminución de los signos de traquealización y ausencia de exudados. El paciente continúa actualmente con

Figura 4b. Porción superficial de la mucosa esofágica, que muestra numerosos granulocitos eosinófilos intraepiteliales que en partes forman microabscesos eosinofílicos (Hematoxilina-eosina x 200).

tratamiento médico y paulatinamente se ha comenzado a realimentar con trigo.

Figura 5a. Porción superficial de la mucosa esofágica, que muestra espongiosis del epitelio escamoso y granulocitos eosinófilos intraepiteliales (más de 20 por campo de aumento mayor) en la lámina propia de la mucosa esofágica (dos tercios inferiores de la foto) se observa fibrosis e infiltrado inflamatorio predominantemente compuesto por granulocitos eosinófilos (Hematoxilina-eosina x 200).

Figura 5b. Endoscopia digestiva alta posterior a dilatación endoscópica e inicio del tratamiento médico. Nótese la disminución relativa de calibre y erosiones menores cubiertas por fibrina.

Caso 3. Adolescente varón de 14 años, asmático, que consultó por disfagia de larga data. Dos semanas previas a la consulta se agregó un episodio de dolor torácico compatible con un espasmo esofágico. Se realizó una radiografía de tórax, que fue normal y una Rx EED que mostró un divertículo esofágico de 10 mm de diámetro sobre una estenosis esofágica (lumen de 5 mm) escasamente distensible. Se continuó el estudio con un tomografía computada de tórax que confirmó el divertículo esofágico.

Posteriormente en EDA, se apreció una estenosis esofágica de tercio medio infranqueable al endoscopio, asociado a signos inflamatorios con características de traquelización y un pseudodivertículo que correspondía a un receso esofágico. El estudio histológico demostró la presencia de abundantes eosinófilos intraepiteliales a nivel de la lámina propia compatibles con EE (Figura 5a).

El PT demostró sensibilización a alimentos como nueces y tomate y el estudio de IgE específica fue positiva para trigo, arroz y sésamo, eliminándose el trigo de la dieta. Se programó dilatación endoscópica posterior al inicio de un tratamiento con lanzoprazol (30 mg/día) y montelukast (10 mg/día). Completando el paciente 7 días de tratamiento, se realizó nueva EDA, se introduce guía y se procede a dilatar con dilatadores Savary números 5, 9, 11; lográndose dilatar la estenosis sin incidentes, en una sesión. El paciente se ha mantenido en tratamiento farmacológico y dietético hasta la fecha con buena respuesta clínica. Un mes posterior a la dilatación endoscópica se realizó EDA control, observándose resolución de la estenosis (Figura 5b).

DISCUSIÓN

En condiciones normales, el esófago es un órgano carente de eosinófilos, por lo tanto la presencia de éstos es siempre considerada patológica. La presencia de eosinófilos en la mucosa esofágica era considerada hasta hace algunos años un marcador de reflujo. En los últimos años, se ha descrito a un grupo de pacientes con síntomas de disfunción esofágica y una densa infiltración eosinofílica en esófago; que no responden a medidas antirreflujo y presentan un pH esofágico normal. Estos pacientes son portadores de una entidad fisiopatoló-

gica diferente que ha sido llamada EE^{1,3}. En este artículo presentamos 3 niños con EE, sintomáticos de larga data, con antecedentes personales y familiares de alergia y asma y estudios inmunológicos que confirman la presencia de un patrón inmune alterado, con elevación de IgE específicas contra alimentos.

En niños es poco lo que se conoce de esta enfermedad³. Noel y cols, reclutaron 103 pacientes (de entre 0 y 19 años) con EE, con un claro predominio masculino (71%), con antecedentes de atopía en la mitad de ellos y antecedente familiar de atopía hasta en 7%⁵.

La epidemiología de la EE no es clara, los datos publicados son contradictorios y difíciles de analizar, debido a que no existe un criterio diagnóstico único, además las poblaciones estudiadas difieren en sus características demográficas y ambientales, lo que influiría en las diferencias observadas³⁻⁷. Sin embargo, la evidencia apunta a que la incidencia y prevalencia estarían aumentando, llegando esta última a valores de entre 0,89 y 4,3 por diez mil en niños. Se debe tener cuidado al interpretar estos datos, debido a que la mayoría de estos estudios se desarrollaron en población sintomática, por lo que los valores podrían estar subestimados. Existen, hasta la fecha, 2 estudios chilenos sobre EE, sin embargo, éstos no se enfocan en población pediátrica^{8,9}.

Los síntomas varían según la edad, desde dificultad para alimentarse en lactantes, vómitos y dolor abdominal en escolares, y disfagia en adolescentes y adultos¹⁰. En nuestros pacientes el principal síntoma fue la disfagia, que puede estar o no acompañada de alteraciones morfológicas en esófago, presentando sólo uno de nuestros pacientes estenosis esofágica. Se han descrito una serie de hallazgos en el esófago de pacientes con EE, que incluyen: estenosis, anillos mucosos, surcos longitudinales, "traquealización", pólipos y lesiones blanquecinas similares a las observadas en la infección por *Candida*, que corresponden a abscesos eosinofílicos como lo observado en nuestros pacientes. Hasta un tercio de ellos puede tener una EDA normal, pero con alteraciones al examen histológico³. La presencia de eosinófilos en la mucosa ha sido asociada a múltiples patologías, entre ellas a EE^{11,12}. Sin embargo, el significado clínico de éstos y su rol en la patogénesis del daño mucoso continúa siendo tema de controver-

sia y debate¹³. Finalmente es el estudio histológico el que permite descartar los diagnósticos diferenciales, estableciendo definitivamente el de EE, observándose un recuento mayor a 20 eosinófilos por campos de aumento mayor¹¹⁻¹³.

No se conocen los factores determinantes en la aparición de esta patología. La presencia de alergias es frecuente, sugiriendo un rol por parte del sistema inmune en respuesta a diversos antígenos^{1,2}. En aquellos casos en que el antígeno identificado corresponde a un alimento; se piensa que la EE pudiese corresponder a la manifestación de una alergia alimentaria, sin embargo, este es aún tema de debate. Adicionalmente un grupo de pacientes se benefician de terapia antiácida, lo que sugiere que el reflujo podría contribuir a mantener la inflamación y explicaría la respuesta a IBP observada en algunos pacientes¹⁴.

El tratamiento es controversial, no se ha definido cuál es el manejo óptimo así como tampoco las metas esperables³. Actualmente éste incluye medidas dietéticas, basadas en la disminución a la exposición a antígenos dietarios. Estas medidas han demostrado ser útiles en niños menores. Markowitz y cols¹⁵, estudiaron de forma prospectiva 51 niños con EE, éstos fueron sometidos durante un mes a tratamiento nutricional, observándose disminución significativa de los síntomas y del infiltrado eosinofílico en mucosa ($p < 0,01$); resultados similares encontraron Licouras y cols, quienes retrospectivamente incluyeron a 381 niños y observaron que la asociación de corticoides y la restricción dietaria mejoraba de manera significativa los síntomas y hallazgos histológicos⁴. Sin embargo, la adherencia a estas medidas en el largo plazo puede ser difícil y lleva implícito el riesgo de desarrollar algún déficit nutricional.

El manejo médico incluye entre otros el uso de corticoides. Teitelbaum y cols, estudiaron prospectivamente a 15 niños con EE, quienes recibieron tratamiento dietético y corticoides, observándose mejoría sintomática e histológica en todos los tratados con corticoides¹⁶. Konikoff y cols, en un estudio aleatorio, doble ciego, compararon la evolución de 21 pacientes con EE tratados con corticoides y de 15 pacientes control, observando que el grupo tratado disminuyó de manera significativa los síntomas y la inflamación mucosal¹⁷. A pesar de lo alentador de estos resultados, aún no existen estudios que evalúen la seguridad

a largo plazo de este tratamiento así como tampoco los efectos sistémicos secundarios³. A partir de esto y debido a la buena respuesta observada en nuestros pacientes con la terapia no esferoidal, se optó por reservar el uso de corticoides.

Otro medicamento utilizado son los ILT, cuya utilidad ha sido descrita en adultos, utilizando dosis mayores que las utilizadas para enfermedades como el asma¹⁸. Nuestros pacientes recibieron tratamiento con ILT, debiendo aumentarse la dosis en uno de ellos porque la respuesta no fue óptima. En los últimos años han aparecido algunos reportes, aún con un bajo número de pacientes, sobre el uso de anticuerpos monoclonales anti-IL-5 en diversos síndromes caracterizados por

hipereosinofilia, entre ellos la EE, con buena respuesta³. Por todo lo anterior el tratamiento de esta patología debe ser individualizado, enfocado en la resolución de los síntomas, incluyendo los hallazgos endoscópicos y teniendo en cuenta el carácter crónico, por lo que la suspensión del tratamiento puede traducirse en recaídas.

En resumen, la EE se debe sospechar en niños con síntomas de reflujo o disfagia con mala respuesta al tratamiento antiácido, en quienes existan además antecedentes de alergias o asma. Es poco lo que conocemos de esta enfermedad, por tanto es esperable que en el futuro se tenga mayor claridad sobre las implicancias y pronóstico, con el fin de ofrecer a los pacientes mejores alternativas terapéuticas.

REFERENCIAS

1. FURUTA G, STRAUMANN A. Review article: the pathogenesis and management of eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 173-82.
2. NIELSEN RG, HUSBY S. Eosinophilic oesophagitis: epidemiology, clinical aspects and association to allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 281-9.
3. FURUTA G, LICOURAS C, COLLINS M, GUPTAS, JUSTINICH C, PUTNAM P ET AL. Eosinophilic esophagitis in children and adults: A systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133: 1342-63.
4. LIACOURAS CA, SPERGER JM, RUCHELLI E, VERMA R. Eosinophilic esophagitis: A 10 year experience en 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1198-206.
5. NOEL R, PUTNAM P, ROTHENBERG M. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004; 351: 940-1.
6. GILL R, DURST P, MARY REWALT BA, ELISTUR Y. Eosinophilic esophagitis disease in children from West Virginia: a review of the last decade (1995-2004). *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2281-5.
7. DELLON E, ADEROJU A, WOOSLEY J, SANDLER R, SHAHEEN N. Variability in diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2300-13.
8. PAVEZ C, SILVA J, DÍAZ R. Esofagitis eosinofílica. A propósito de un caso clínico. *Revista Gastroenterología Latinoamericana* 2006; 17: 73-8.
9. PLANZER M. Esofagitis eosinofílica. *Revista Gastroenterología Latinoamericana* 2007; 18: 136-40.
10. FERGUSON D, FOXX-ORENSTEIN E. Eosinophilic esophagitis: an update. *Dis Esophagus* 2007; 20: 2-8.
11. 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.
12. FOX VL, NURKOS, TEITELBAUM JE, BADIZADEGAN K, FURUTA G. High-resolution EUS in children with eosinophilic "allergic" esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 30-6.
13. FURUTA GT. Eosinophils in the esophagus: acid is not the only cause. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 468-71.
14. NGO P, FURUTA G, ANTONIOLI D, FOX V. Eosinophils in the esophagus peptic or allergic eosinophilic esophagitis? Case series of three patients with esophageal eosinophilia. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1666-70.
15. MARKOWITZ JE, SPERGER JM, RUCHELLI E, LIACOURAS CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 777-82.
16. TEITELBAUM JE, 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.
17. KONIKOFF M, NOEL R, 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; 13: 1381-91.
18. ATTWOOD SE, LEWIS CJ, BRONDER CS, MORRIS CD, ARMSTRONG GR, WHITTAM J. Eosinophilic esophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut* 2003; 52: 181-5.