

ARTIGO ORIGINAL

Esofagite eosinofílica na infância

Marco Antônio Duarte

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG)

Doutor em Pediatria (UFMG), Mestre em Medicina Tropical (UFMG), Especialista em Pediatria (UFMG e SBP), Gastroenterologista Pediátrico (FBG e SBP), Professor Doutor Associado do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina (UFMG).

Professor do curso de especialização em Gastroenterologia Pediátrica do PED (UFMG) e HC (UFMG) e Vice presidente do comitê de Gastroenterologia da SMP.

RESUMO

A Esofagite eosinofílica (EEo) é doença imunológica caracterizada por 15 ou mais eosinófilos à biópsia microscópica da mucosa esofágica em campo de maior aumento. Acomete principalmente adultos (20% em crianças). As manifestações clínicas são vômitos, regurgitação, dificuldade para alimentar, dor abdominal e/ou retroesternal, disfagia ou impactação alimentar. Variam com a idade. Os primeiros são mais frequentes em crianças menores. O diagnóstico só deve ser considerado após exclusão de doença péptica com Inibidores de Bomba de Prótons (IBP). Há duas opções para o tratamento: Uso de corticoide tópico na mucosa esofágica dissolvido em solução viscosa durante pelo menos 8 semanas; exclusão de possíveis antígenos – leite de vaca, ovo, amendoim, soja, amidos, frutos do mar, castanha e/ou carnes. Os pacientes podem evoluir para a cura ou apresentar recidivas frequentes. Muitas pesquisas ainda são necessárias para melhor compreensão desta doença.

Palavras chave: esofagite eosinofílica, eosinofilias, esofagites

ABSTRACT

Eosinophilic esophagitis is immune disease characterized by 15 or more eosinophils to microscopic biopsy of the esophageal mucosa in higher increase field. It mainly affects adults (20% in children). The clinical manifestations are vomiting, regurgitation, difficulty feeding, abdominal pain and retrosternal, dysphagia and food impaction. They vary with age. The first symptoms are more common in children. The diagnosis should only be considered after peptic disease exclusion with proton pump inhibitors. There are two options for treatment: corticosteroids for topical use in the esophageal mucosa dissolved in viscous solution for at least 8 weeks; exclusion of possible antigens - cow's milk, egg, peanut, soy, starch, seafood, nuts and meat. Patients may progress to cure or have frequent recurrences. Many research is needed to better understand this disease.

Keywords: Eosinophilic esophagitis, eosinophilia, esophagitis.

INTRODUÇÃO

A doença da EEo é uma grave inflamação crônica mediada por reação imunológica a antígenos com predominância de eosinófilos que acomete o esôfago levando à disfunção deste órgão.

Em 2007 foi publicado o primeiro consenso para o diagnóstico e tratamento (1). Uma atualização

ocorreu em 2011 acrescentando o achado de ≥ 15 eosinófilos por campo de maior aumento e em pelo menos uma biópsia esofagiana feita por Endoscopia Digestiva Alta (EDA) e/ou outros achados como abscessos eosinofílicos, camadas superficiais da mucosa, grânulos de eosinófilos. Também foram dadas informações extensas sobre patogênese, epidemiologia, apresentação clínica, diagnóstico e

manuseio (2). Um algoritmo prático foi publicado em 2014 pelo grupo de trabalho e o comitê da “The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition” (ESPGHAN) da EEO em adultos e crianças (3).

Os dados de prevalência e incidência desta doença estão restritos a serviços de cuidados secundários de algumas localidades. São influenciados pelo número de endoscopias que aumentou em 40 vezes nas últimas duas décadas. Variam de 0,16/10.000 a 4/10.000 (4). A prevalência em menores de 18 anos é de 20%, sendo 74% meninos. Um estudo epidemiológico foi feito em adultos na Sécia (5). Cerca de 1,1% da população preencheu os critérios histológicos para EEO.

Não há achado patognomônico clínico ou endoscópico. Os dados epidemiológicos mostram que ela está mais presente em pacientes do sexo masculino com alergia alimentar, asma e rinite alérgica. Os sintomas variam com a idade. Crianças entre um e cinco anos têm vômitos, regurgitação e dificuldade para alimentar, levando a déficit de crescimento. Nos pré-escolares e escolares estão mais presentes os vômitos, dor abdominal e retroesternal. Adolescentes apresentam sintomas de refluxo gastresofágiano, disfagia e impactação de alimentos ao deglutir (6, 7). Eosinofilia periférica, imunoglobulina E, anticorpos específicos para alimentos ou antígenos aéreos podem ser detectados, mas não determinam a causa (baixa sensibilidade e especificidade) (8).

Achados macroscópicos do esôfago à EDA auxiliam no diagnóstico. Exsudato da mucosa em forma de anéis (simulando traqueia) ou faixas brancas lineares e estreitamento esofágiano. Visão normal não exclui a doença. Úlceras esofágianas não são encontradas na EEO. A sensibilidade e especificidade máximas são atingidas quando são feitas duas a quatro biópsias do terço distal e proximal esofágianos, considerando ou não as lesões vistas. As biópsias profundas são mais precisas para o diagnóstico e prognóstico. Informam melhor sobre o acometimento inflamatório, edema, grau de fibrose da mucosa e submucosa (9, 10). Ver algoritmo de avaliação de sinais e sintomas.

As doenças pépticas são as primeiras a serem excluídas. Empregam-se IBP por oito semanas. Se a histologia da mucosa esofágiana permanecer inalterada o diagnóstico de EEO deve ser prioritariamente considerado. O diagnóstico diferencial é feito com Doença do Refluxo Gastresofágiano (DRGE), acalasia, doença celíaca, doença de Chron, doenças

do tecido conjuntivo, reação do enxerto, hipersensibilidade a drogas e síndromes hipereosinofílicas (9, 10).

O manejo desta doença é feito prioritariamente com a exclusão de antígenos e/ou uso de corticosteroides tópicos na mucosa esofágiana. Cada intervenção apresenta vantagens e inconveniências. O objetivo ideal é manter o paciente assintomático e sem alterações histológicas. Embora não tenha estudo de segmento a longo prazo, as consequências de se persistir a eosinofilia assintomática podem levar à fibrose e estreitamento esofágiano. Em um segmento prolongado de mais de 500 crianças tratadas com diferentes regimes, 11 mantiveram remissão completa com dieta normal e sem medicação. Outro estudo de 24 crianças mostrou melhora por $6,2 \pm 3,6$ anos com volta dos sintomas incluindo disfagia e impactação de alimentos (6).

Os antígenos mais prováveis de provocar EEO são proteínas do leite bovino, ovo, amendoim, soja, variedade de grãos (trigo, arroz, milho, centeio, aveia e cevada), frutos do mar, castanhas e algumas carnes (boi, porco, frango e peru). A conduta seria excluir o alérgeno suspeito por 4 a 12 semanas. Se não houver melhora clínica e à histologia esofágiana a proteína seria considerada não patogênica e outro alimento deve ser testado com os mesmos procedimentos. Trata-se de propedêutica de longo prazo e agressiva. O objetivo é detectar os antígenos agressores que seriam mantidos excluídos da dieta por longo tempo. Teoricamente as crianças são alérgicas a um alimento e a exclusão concomitante de quatro ou mais é necessária em 25% dos casos (12). Três maneiras seriam possíveis para a retirada destes alérgenos: uso de fórmulas de amino ácidos e retirada de todas as proteínas (13); eliminação de alimentos baseado em história clínica e resultados de IgEs, “prick” e “patch” testes; ou retirada empírica de alimentos mais associados à EEO (produtos lácteos, soja, ovos, trigo, amendoim, peixe/marisco). Em resumo – a eficácia da intervenção dietética deve ser monitorada pelos sintomas, alterações endoscópicas e histológicas do esôfago a prováveis antígenos agressores. Os testes alérgicos cutâneos podem orientar sobre o possível alimento agressor. Drogas devem ser consideradas na não resposta a estes procedimentos (14).

O uso de corticosteroides locais ou sistêmicos têm mostrado resposta clínica muito favorável no tratamento de crianças com EEO. Os corticosteroides tópicos são eficazes na remissão da doença.

Entretanto após sua retirada, muitas vezes, ocorre reaparecimento dos sintomas. Os usados são o propionato de fluticasona, 88 a 440 mcg, duas vezes ao dia, colocado na cavidade oral e engolido lentamente com o sem líquidos e mantido jejum de uma hora. O gel de budesonida é ingerido com os mesmos procedimentos. A dose é de 1mg para crianças com menos de 1,5 metros de altura e 2mg para estaturas superiores. Pode ser aumentada gradualmente até 2,8 a 4mg/dia, respectivamente. Utiliza-se concomitantemente lansoprazol. Em estudo controlado ocorreu remissão dos sintomas após 50 semanas, com média de 8,8 meses. Um terço das crianças (35,7%) apresentaram normalidade histológica completa e 28,5% parcial. O emprego de corticosteroides sistêmicos fica restrito a pacientes que necessitam de remissão imediata dos sintomas (disfagia grave, impactação alimentar, estreitamento esofágico). Usa-se a prednisolona, 1 a 2 mg/kg/dia, até 40mg. Outros medicamentos como cromoglicato de sódio, antagonistas de receptores de leucotrienos, imunossuppressores e biológicos não são empregados (15, 16). Portanto, o uso de fluticasona ou budesonida são uma opção de tratamento, isolada ou concomitantemente, com a eliminação de antígenos alimentares. Casos graves, o emprego de corticosteroides sistêmicos deve ser considerado. A resposta clínica é medida pela resolução dos sintomas e a cura pela histologia. A recidiva é imprevisível podendo ocorrer após a retirada das drogas e/ou reintrodução dos antígenos. O segmento dos casos deve ser individualizado, dependendo da experiência do cuidador. A dilatação esofágica só é cogitada em casos de estreitamento sem resposta ao tratamento medicamentoso. Ver algoritmo de tratamento.

Constata-se que a EEO é doença de descrição recente que requer tratamento prolongado. Sua evolução não está estabelecida e as complicações a longo prazo são desconhecidas. Relações entre a clínica e alterações histológicas são pobres, sendo recomendado por enquanto frequentes EDA com biópsias. Estes procedimentos fazem com que o tratamento seja individualizado, levando muitas vezes à maior morbidade dos pacientes e familiares.

No grupo de trabalho da EEO do ESPGHAN 2016 foram propostas pesquisas que encontrassem marcadores biológicos para determinação precoce da recidiva da doença, evitando EDA e biópsias; estudo populacionais de prevalência e incidência no mundo, para identificar melhor os principais antígenos, sua relação com os diversos ambientes,

hábitos culturais e perfil genético; correlações entre as proteínas parcialmente digeridas no estômago devido ao uso frequente de Inibidores de Bomba de Prótons e o desenvolvimento de EEO em pacientes com comprometimento neurológico; além de outras lacunas sobre o conhecimento e manejo desta doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2007; 133: 1342–63.
2. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128:3–20.
3. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood*. ESPGHAN, Eosinophilic Esophagitis Working Group and the Gastroenterology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58:107-18.
4. DeBrosse CW, Buckmeier Butz BK, Allen CL, et al. Identification, epidemiology, and chronicity of pediatric esophageal eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126:112–9.
5. Ronkainen J, Talley NJ, Aro P, et al. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the populationbased Kalixanda study. *Gut*. 2007; 56:615–20.
6. 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
7. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130:461–7.
8. Erwin EA, James HR, Gutekunst HM, et al. Serum IgE measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 104:496–502.
9. Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, et al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7:1305– 13.
10. Furuta GT, Kagalwalla AF, Lee JJ, et al. The oesophageal string test: a novel, minimally invasive method measures mucosal inflammation in eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2013;62:1395–405.

11. Dranove JE, Horn DS, Davis MA, et al. Predictors of response to proton pump inhibitor therapy among children with significant esophageal eosinophilia. *J Pediatr.* 2009; 154:96–100.

12. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95:336–43.

13. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, et al. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology.* 1995; 109:1503–12.

14. Gonsalves N, Yang G, Doerfler B, et al. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology.* 2012; 42:1451–9.

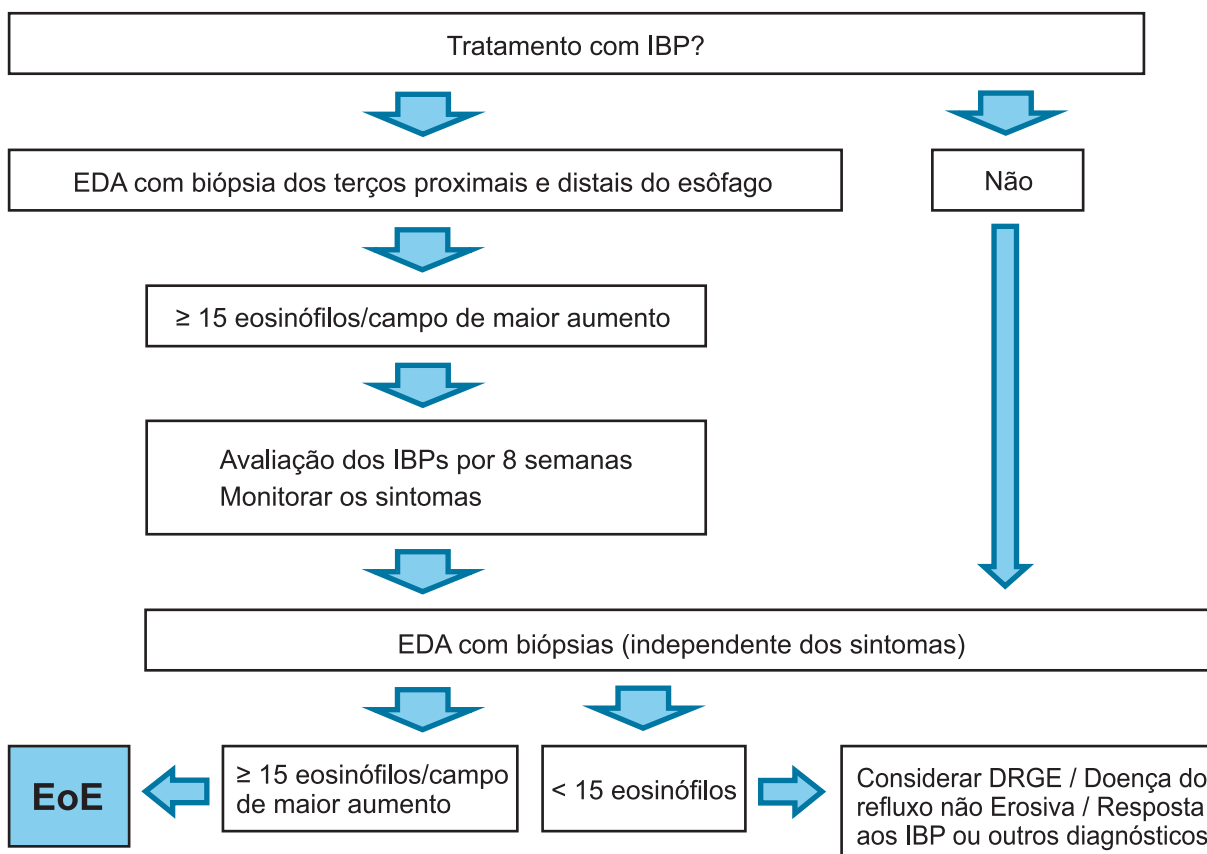
15. Noel RJ, Putnam PE, Collins MH, et al. Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:568–75.

16. Helou EF, Simonson J, Arora AS. 3-yr-follow-up of topical corticosteroid treatment for eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103:2194–9.

Recebido em 30/08/2016
 Revisado em 20/09/2016
 Aceito em 30/09/2016

Autor Correspondente:
 Carlos Alberto Nogueira de Almeida
 Rua São José, 2591 - Ribeirão Preto-SP - CEP 14025180
 Fone: 16 3877 5034
 Email: dr.nogueira@me.com

ALGORITMO PARA AVALIAÇÃO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SINTOMAS SUGESTIVOS DE EEO (ESPGHAN 2014)



ALGORITMO PARA TRATAMENTO DA EEo NA INFÂNCIA (ESPGHAN 1014)

