Esofagitis eosinofílica en el adulto: diagnóstico y tratamiento

Sebastián Aníbal Gutiérrez, Martín Ariel Toro

Servicio de Gastroenterología, Hospital Italiano de Mendoza, Mendoza. Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2008;38:298-301

Introducción

La Esofagitis Eosinofílica (EE) es una condición caracterizada por la infiltración eosinofílica de la mucosa esofágica capaz de producir alteraciones estructurales y se expresa a través de disfagia, impactación y síntomas de reflujo gastroesofágico refractario al tratamiento médico o quirúrgico.

Previamente identificada como una patología rara y casi exclusiva de la niñez, en los últimos años se ha evidenciado un aumento dramático en su prevalencia entre la población adulta.[1-2] La historia natural de la enfermedad ha sido evaluada en un estudio de 30 adultos seguidos hasta por 11,5 años que mostró persistencia de la disfagia y ausencia de progresión a otros segmentos del tubo o a malignidad.[4] Por estas razones (su carácter crónico y su creciente ocurrencia), se ha renovado el interés en la validación entre los adultos de los elementos diagnósticos y terapéuticos actualmente en uso entre la población pediátrica.[5]

En este sentido revisaremos cuatro artículos. Los primeros dos indagan en el controversial tema del diagnóstico histopatológico, las características de las biopsias y su interpretación; los restantes evalúan las experiencias más significativas de los tratamientos básicos en adultos.

Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis

Variabilidad histopatológica y correlato endoscópico en adultos con esofagitis eosinofílica

Nirmala Gonsalves, Maria Policarpio-Nicolas, Qing Zhang, M Sambasiva Rao, Ikuo Hirano. Gastrointest Endosc 2006;64,313-319.

Correspondencia: *Martín Ariel Toro*
Hospital Italiano de Mendoza, Av. Lateral de Acceso Este 1070 (5519), Guaymallen, Mendoza. Argentina.
E-mail: mtoro@intramed.net

Este trabajo evalúa el grado de infiltración eosinofílica capaz de definir con precisión el diagnóstico de EE y la variabilidad entre biopsias de un mismo paciente, a fin de definir el número óptimo de biopsias y el sitio de muestreo adecuado. El diseño implicaba la revisión histopatológica de los pacientes con diagnóstico confirmado de EE durante un período de 5 años. El criterio diagnóstico original fue la presencia de al menos 15 eos/hpf en al menos un campo. Estas biopsias habían sido tomadas en pacientes con sospecha de EE por los hallazgos endoscópicos (anillos mucosos, surcos longitudinales, estenosis y placas/exudados blanquecinos). Sobre 89 pacientes sospechosos en la endoscopía, sólo 74 reunieron el criterio histopatológico y se conservaban las piezas de 66, quienes finalmente constituyeron el grupo de análisis. Como grupo de control se evaluó la histología de 16 pacientes con anillo de Schatzki, una entidad clínica diferente pero que puede tener semejanza morfológica.

Los autores de este trabajo definen la revisión histopatológica como prospectiva, ya que si bien los pacientes y sus características clínicas y endoscópicas fueron rescatados del archivo, las biopsias fueron nuevamente analizadas por un patólogo y un gastroenterólogo aplicándole criterios diagnósticos diferentes a los originales. De esta manera se definió la sensibilidad de las biopsias para criterios diagnósticos de 10, 15, 20, 25 y 30 eos/hpf. Como era esperable, para menor densidad de eos/hpf requerida para el diagnóstico, menor era la cantidad de biopsias que garantizaban un 100% de sensibilidad. Así, para 15 eos/hpf una biopsia tenía una sensibilidad de 55% que aumentaba a 100% con 5 biopsias, mientras que para un umbral de 30 eos/hpf 5 biopsias alcanzaban una sensibilidad de 89%.

Del total de pacientes analizados, 20 tenían biopsias proximales y distales. Si bien la mayor densidad de eosinófilos en las biopsias distales sobre las proximales no alcanzó niveles significativos, 4 pacientes

(20%) solo alcanzaban el criterio de 15 eos/hpf en las biopsias distales. Los especímenes de los pacientes con anillo de Schatzki usados como grupo control tenían 0.3 eos/hpf (rango 0-5 eos/hpf).

Comentario: el presente estudio constituyó el primer análisis prospectivo histopatológico, y fue realizado en la mayor serie de pacientes adultos hasta ese momento, motivo por el que se transformó en fuente de consensos y protocolizaciones posteriores. Definió la importancia del muestreo mayor de 4 biopsias por paciente al establecer que la sensibilidad diagnóstica se incrementaba de manera estadísticamente significativa con el número de biopsias para cualquier definición de caso. Los autores enfatizan además la necesidad de que el muestreo incluya biopsias distales por la presencia en su grupo de estudio de pacientes con biopsias proximales no diagnósticas, mientras que los pacientes del grupo control presentan una baja densidad de eosinófilos, disminuyendo la chance de un falso positivo. El pequeño tamaño del grupo de control y la falta de una evaluación con phmetría de los participantes dificulta la evaluación de esta conclusión dada la alta prevalencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la cual transforma a esta patología en la causa más frecuente de una densidad de eosinófilos anormal en el esófago distal, como veremos en el trabajo resumido a continuación.

High intraepithelial eosinophil counts in esophageal squamous epithelium are not specific for eosinophilic esophagitis in adults

Altos recuentos de eosinófilos intraepiteliales en el epitelio escamoso esofágico no son específicos para esofagitis eosinofílica en adultos

Sonali Rodrigo, Gebran Abboud, Daniel Oh, Steven R DeMeester, Jeffrey Hagen, John Lipham, Tom R DeMeester, and Parakrama Chandrasoma. Am J Gastroenterol 2008;103:435-442.

Este estudio fue diseñado con la intención de definir la especificidad del criterio de 20 eos/hpf para diagnóstico de esofagitis eosinofílica, poniendo a prueba la creencia de que la esofagitis por reflujo nunca alcanza esta densidad. Con este fin se revisaron los resultados de anatomía patológica de 3.648 pacientes biopsiados según protocolo a diferentes niveles del esófago en una unidad de cirugía de esófago, constituyéndose una población con un sesgo hacia los trastornos deglutorios complicados, ERGE refractario y tumores. Se rescataron 40 pacientes con al menos una biopsia con >20eos/hpf, resultando una prevalencia para el hallazgo histológico de 1,1% entre los pacientes estudiados. Se evaluaron los síntomas, hallazgos endoscópicos, esofagograma, phmetría y manometría de los participantes. Dos patólogos revisaron las muestras histopatológicas (cuerpo, antro, cardias, línea Z y esófago distal sobre la línea Z). Los pacientes fueron clasificados luego en cuatro grupos según el resultado de la phmetría como prueba objetiva de la presencia de reflujo GE: grupo A, 12 pacientes sin reflujo según el *test*; grupo B, 9 pacientes con PH <4 por 4,6-11% del período de 24hs; grupo C, 11 pacientes con PH<4 más del 11% del tiempo; grupo D, 8 pacientes sin phmetría.

Cinco pacientes (2 del grupo A, 2 del B y 1 del D) presentaban cuadro endoscópico (esófago anillado) y clínico de EE, sin erosiones ni metaplasia en el esófago, con biopsias de entre 39 y 152 eos/hpf, confirmando el diagnóstico de EE. Los pacientes del grupo A tenían entre 31 y 168 eos/hpf, los pacientes del grupo B presentaban entre 22 y 130 eos/hpf, mientras que los del C contaban con biopsias de entre 20 y 131 eos/hpf. Se encontraron además 25 pacientes con microabscesos eosinofílicos, 20 de los cuales no tenían EE.

En resumen, sólo 8 de los pacientes rescatados tenían diagnóstico confirmado o probable de EE, mientras que fue notable el solapamiento de las densidades de eosinófilos entre los pacientes con EE y sin EE, y entre los grupos con distinto grado de reflujo.

Comentario: la presunción de que una densidad >20eos/hpf es diagnóstica de EE se desprende de la experiencia en niños, entre quienes este nivel de infiltración tiene un alto valor predictivo positivo. La validación de esta hipótesis en adultos es desafiada por los resultados de este estudio, dado que a pesar de lo infrecuente que resultó el hallazgo de >20eos/hpf en la población estudiada, la mucho mayor prevalencia de ERGE lo transforma en el diagnóstico más probable para el hallazgo aislado de una alta densidad de eosinófilos en una biopsia. Al mismo tiempo, los abscesos eosinofílicos que se asumían patognomónicos demostraron ser más frecuentes en el contexto de ERGE que de EE. La histopatología como elemento aislado queda entonces relegada por su escasa especificidad. Si bien la pro-

tocolización de las biopsias es una fortaleza de este estudio, la falta de biopsias proximales deja la duda de si esta baja especificidad se mantendría para sectores del esófago menos expuestos al reflujo.

El diagnóstico definitivo de EE sigue siendo controversial. La amplia variabilidad en los criterios diagnósticos utilizados vuelve necesaria una mirada crítica hacia los mismos y obliga a definir sistemáticas. La inespecificidad del aumento de eosinófilos intraepiteliales demostrada en el segundo estudio analizado ha llevado a redefinir el diagnóstico de la EE. Podríamos resumir que, hasta donde se conoce, la mejor manera de establecer el diagnóstico sería la presencia de un aumento de la densidad de eosinófilos (probablemente >15eos/hpf) en pacientes con características clínicas compatibles, y ausencia de ERGE definido por phmetría normal y refractariedad al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones a dosis altas (hasta 2mg/kg/día).

A prospective clinical trial of six food elimination diet and reintroduction of causative agents in adults with eosinophilic esophagitis

Estudio clínico prospectivo de dieta de eliminación de seis alimentos y reintroducción de agente causal en adultos con esofagitis eosinofílica

Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, et al. Gastroenterology 2008;134 (Suppl):S104.

Este trabajo publicado en forma de *abstract* y difundido en presentación oral en la DDW 2008 evalúa la eficacia de la Dieta de Eliminación de Seis Alimentos (DESA) para resolución sintomática e histológica en adultos. Se incluyeron pacientes con ≥15eos/hpf, phmetría normal o IBP doble dosis previo a la endoscopia índice. Previa realización de *test* cutáneos para alimentos y aeroalérgenos, iniciaron la DESA que excluye de la dieta leche, huevo, soja, nuez, trigo y mariscos. Al finalizar las seis semanas bajo DESA se repitió la endoscopia. Los pacientes que presentaron resolución de la EE (≤5eos/hpf) reiniciaron la ingesta de los alimentos excluidos de a uno cada dos semanas, con nueva endoscopia y biopsia cada dos alimentos. Hasta el momento de la publicación, 18 pacientes habían finalizado la dieta y 6 habían iniciado la reintroducción. El recuento máximo de eos/hpf promedio previo a la dieta fue de 41±26 para las biopsias proximales y 43±28 para las distales. El posterior fue de 9±17 y 20±24, respectivamente. 33% de los pacientes tuvieron respuesta completa (≤5eos/hpf), 17% casi completa (≤10eos/hpf) y 28% parcial (reducción >50%). 94% de los pacientes tuvieron mejoría sintomática y 78% mejoría endoscópica. Todos los pacientes que iniciaron la reintroducción tuvieron recidiva sintomática y endoscópica ante la exposición al agente causal, que fue correctamente predicho por los *test* cutáneos sólo en el 22% de los casos.

Comentario: si bien este estudio se encuentra en desarrollo, la naturaleza prospectiva y el diseño cuidadoso permiten extraer algunas valiosas conclusiones. En primer lugar, la alta tasa de respuesta a una dieta estándar ubica a este tratamiento sencillo y barato como una herramienta de gran utilidad que permite prescindir del *test* cutáneo, que además de engorroso y caro, se evidencia como poco preciso en este reducido grupo de pacientes. De esta manera se validaría en adultos un recurso que, unido a la terapia corticoidea tópica, podría proveer un tratamiento eficaz y libre de complicaciones significativas.

A prospective clinical trial of six food elimination diet and reintroduction of causative agents in adults with eosinophilic esophagitis

Seguimiento a tres años del tratamiento con esteroides tópicos para eosfagitis eosinofílica en adultos

Emelie F Helou, Julie Simonson, and Amindra S Arora, Am J Gastroenterol 2008;103:1-6.

Para definir los efectos a largo plazo del tratamiento con esteroides tópicos se identificaron pacientes que, en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, tuvieran más de 20 eos/hpf en tercio medio del esófago. De éstos, se seleccionaron los que recibieron tratamiento por 6 semanas con fluticasona 220mEq/puff, 4 *puffs* tragados 2 veces al día. Quedaron incluidos en este grupo 51 pacientes que fueron contactados para responder un cuestionario, de los cuales 32 respondieron con una media de 3,3(3-3,6) años de seguimiento desde el tratamiento inicial. El 91% de los pacientes refirió disfagia recurrente una media de 8,8 meses después de completar el tratamiento, reportando el 63% al menos un episodio semanal de dificultad para tragar. El 69% debió repetir el tratamiento y el 38% debió re-

petirlo dos o más veces en ese lapso. 19% requirió uso de corticoides orales. 28% de los pacientes repitió impactaciones alimentarias a una media de 2.3 veces en los tres años de seguimiento.

Comentario: a pesar de las limitaciones impuestas por su carácter retrospectivo y por la ausencia de control histopatológico, este estudio encuentra su valor en el plazo del seguimiento, el cual resulta el más largo reportado en la población adulta. Por un lado, queda evidenciado el carácter crónico recidivante de la patología aún bajo tratamiento. Por otro, en la discusión los autores sugieren que el manejo con un tratamiento con esteroides tópicos según necesidad en cursos cortos (3 a 5 días, hasta la resolución del síntoma) es un abordaje aceptable. La ausencia de datos sobre la frecuencia y severidad de los síntomas previos al tratamiento del grupo de pacientes encuestados le resta vigor a esta aseveración. De todos modos, el aporte a la práctica clínica radica fundamentalmente en poder transmitirle al paciente adulto expectativas realistas basadas en la evidencia.

Referencias

1. Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: Escalating epidemiology? J Allergy Clin Immunol 2005; 115:418.
2. Ganapathy A Prasad, Thomas C Smyrk, Cathy Schleck, Alan R Zinsmeister, G Richard Locke, Jeffrey A Alexander, Nicholas J Talley. Secular trends in the epidemiology and outcomes of eosinophilic esophagitis in Olmsted County, Minnesota (1976-2007), (abs). Gastroenterology 2008; 134:S289.
3. Dellon E, Gibas W, Woosley J, Rubinas T, Shaheen N. Increasing Incidence of Eosinophilic Esophagitis: A Persistent Trend Alter Accounting for Procedure Indication and Biopsy Rate, (abs). Gastroenterology 2008;134: S1972.
4. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, 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;125:1660-1669.
5. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, Bonis P, Hassall E, Straumann A, Rothenberg ME; First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium (FIGERS) Subcommittees. Eosinophilic Esophagitis in Children and Adults: A Systematic Review and Consensus Recommendations for Diagnosis and Treatment. Gastroenterology 2007;133:1342-1363.