



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

**PEDRO MIGUEL CARDOSO PRATAS**

***ESOFAGITE EOSINOFÍLICA EM IDADE PEDIÁTRICA-  
EXISTIRÁ CONCORDÂNCIA CLÍNICA E  
ENDOSCÓPICO/HISTOLÓGICA?***

**ARTIGO CIENTÍFICO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**DR<sup>a</sup> SUSANA ALMEIDA**

**PROFESSOR DOUTOR JORGE SARAIVA**

**JANEIRO/2015**

Esofagite eosinofílica em idade pediátrica – Existirá concordância clínica e endoscópico/histológica?

Pratas P<sup>1</sup>

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

e-mail: miguel.c.pratas@gmail.com

## **Resumo**

**Introdução:** A Esofagite Eosinofílica (EEO) é uma doença inflamatória crónica limitada ao esófago de etiologia auto-imune/antigeno-mediada. A sua fisiopatologia não está completamente esclarecida. Caracteriza-se clinicamente pela presença de sintomas de disfunção esofágica e histologicamente pela infiltração do epitélio esofágico por eosinófilos, existindo um mínimo de 15 por campo de grande ampliação. O diagnóstico exige a exclusão de outras causas de eosinofilia esofágica.

**Objectivos:** Descrever o padrão de concordância entre existência/ausência de sintomatologia e actividade endoscópico/histológica em doentes com EEO em idade pediátrica. Como objectivo secundário, avaliar a resposta terapêutica relativamente a dois objectivos: remissão clínica e histológica.

**Materiais e métodos:** Um grupo de doentes pediátricos diagnosticados com EEO (n=17) realizaram duas avaliações endoscópicas com biopsias de mucosa esofágica durante o período de estudo. Os dados recolhidos foram: sexo, idade, raça, tempo de evolução da doença, sintomas, achados endoscópico/histológicos ao diagnóstico e achados endoscópico/histológicos numa endoscopia digestiva alta de controlo, tipo de tratamento.

**Resultados:** Verificou-se a presença de concordância sintomatologia/achados endoscópico/histológicos em 10 dos casos (58,82%) e discordância em 7 (41,18%). No grupo de doentes que apresentaram sintomas (n=7) 6 (85,71%) apresentaram resultados histológicos compatíveis com doença activa enquanto que apenas 1 apresentava critérios de remissão a nível histológico. No grupo de doentes assintomáticos (n=10), 4 (40%) apresentaram critérios de remissão histológica enquanto que 6 (60%) evidenciaram critérios de actividade histológica. O grupo de doentes que apresentou concordância positiva tinha em média um tempo de evolução de doença de 3,8 anos enquanto que o grupo de doentes que apresentou concordância negativa ou discordância apresentou uma média de 4,57 anos. Na avaliação da resposta à terapêutica, 5 indivíduos (29,42%) evidenciaram resposta total ao tratamento, 6 (35,29%) obtiveram resposta parcial, enquanto 6 (35,29%) não revelaram resposta.

**Conclusões:** Os resultados sugerem um fraco padrão de concordância entre sintomas e actividade endoscópico/histológica com cerca de 58% dos doentes a apresentar concordância positiva. Mais especificamente, cerca de 86% dos doentes com sintomas evidenciaram critérios histológicos de doença activa parecendo indicar que, a presença de sintomas pode ser um indicador de actividade da doença. No entanto, no grupo de doentes assintomáticos apenas 40% apresentaram critério histológico de inactividade da doença, pelo que a ausência sintomatológica pode não ser um bom preditor de inactividade de doença. Na avaliação da resposta à terapêutica não foi possível retirar conclusões, pelo facto de não haver uniformidade na amostra quanto ao tipo e duração de tratamento e *timing* da reavaliação endoscópica.

Palavras-chaves: Esofagite Eosinófilica, endoscopia, sintomas, concordância, histologia

## **Abstract**

**Introduction:** Eosinophilic esophagitis (EoE) represents a chronic, immune/antigen-mediated esophageal disease restricted to the esophagus.. Its physiopathology is not fully understood. Clinically it is characterized by the presence of esophagic dysfunction symptoms and histologically by the presence of eosinophilic infiltrate in the esophagic epithelium with a minimum of 15 eosinophils per high power field. Diagnosis also demands exclusion of other causes of esophageal eosinophilia.

**Objectives:** To describe the pattern of concordance between the presence/absence of symptoms and endoscopic/histological activity in pediatric patients with EEO. As a secondary objective, evaluation of treatment response in achieving 2 different goals: clinical and histological remission.

**Methods and materials:** A group of pediatric subjects diagnosed with EoE (n=17) underwent 2 endoscopic evaluations with mucosal biopsies during the study time. The collected data were: sex; age; race; disease progression; endoscopic/histological findings at the time of diagnosis; endoscopic/histological findings in a control upper gastrointestinal endoscopy, type of treatment.

**Results:** The presence of concordance between symptom and endoscopic/histological findings was found in 10 cases (58,82%) and discordance was found in 7 cases (41,18%). In the group of subjects that reported symptoms (n=7) 6 (85,71%) showed histological criteria for active disease and 1 showed histological criteria for remission. In the group of subjects that reported no symptoms( N=10) 4 (40%) presented histological criteria for remission and 6 (60%) showed histological criteria for active disease. The group of subjects in which positive concordance was found had a mean disease progression time of 3,8 years while the group of subjects that showed discordance or negative concordance had a mean disease progression time of 4.57 years.

Regarding the evaluation of treatment response, 5 (29,42%) subjects had a complete response, 6(35,29%) achieved a partial response, and 6(35,29%) showed no response.

**Conclusions** Our results suggest that the pattern of concordance between symptoms and endoscopic/histological activity is weak with only about 58% of the subjects showing positive concordance, More specifically around 86% of the subjects with symptoms showed histological criteria for active disease suggesting that the presence of symptoms can be an indicator of disease activity however in the group of subjects that reported no symptoms only 40% showed histological criteria for inactive disease, thus the absence of symptoms might not be considered a predictor of disease activity. Regarding the evaluation of treatment response no conclusions were taken due to the lack of sample's uniformity on treatment type; treatment duration and timing of endoscopic reevaluation.

Keywords: Eosinophilic Esophagitis, endoscopy, symptoms, concordance, histology

## **Introdução**

A Esofagite Eosinofílica (EEO) é uma doença crónica de etiologia auto-imune/ IgE mediada da qual resulta uma inflamação por infiltrado predominantemente eosinofílico do esófago com disfunção esofágica associada.<sup>1</sup>

Descrita pela primeira vez em 1983<sup>2</sup>, nos últimos 20 anos a EEO passou a ser reconhecida como uma importante entidade clinicopatológica, tendo o número de publicações passado de 2 por ano em 1993 para 110 em 2011<sup>3</sup>, ano em que foram actualizadas as primeiras linhas orientadoras para diagnóstico e tratamento da EEO, publicadas em 2007. A sua incidência e prevalência tem vindo a aumentar apresentando variações de acordo com a área geográfica. É mais frequente no sexo masculino de raça caucasiana com história pessoal de atopia, sendo o diagnóstico realizado em média entre os 5,4 e os 9,6 anos de idade.<sup>3</sup>

A presença de eosinófilos no tracto gastrointestinal é comum, dado que é continuamente exposto a alimentos, alérgenos ambientais e toxinas. Apesar disso, em indivíduos saudáveis não existem eosinófilos a nível da mucosa esofágica. Na EEO é característica a presença de infiltrados eosinofílicos na mucosa esofágica, contribuindo para danos do tecido envolvente e inflamação crónica.<sup>4</sup>

À data, não é conhecida qualquer tipo de relação entre EEO e desenvolvimento de cancro ou progressão para síndrome hipereosinofílica ou leucemia eosinofílica.<sup>5</sup>

A sua fisiopatologia ainda é largamente desconhecida. A evidência científica existente aponta como possível etiologia uma hipersensibilidade a alimentos e a aeroalérgenos em indivíduos geneticamente predispostos, caracterizada pelo recrutamento eosinofílico e consequente dano local dos tecidos.<sup>6</sup>

Clinicamente, a EEO pode apresentar-se através de uma miríade de sintomas inespecíficos, dependendo da idade do diagnóstico, disfagia; impacto alimentar, nos adolescentes, vómitos; regurgitação, dor abdominal; dor torácica; ou recusa alimentar, nas crianças mais jovens<sup>1,4</sup> (figura 1).

**Figura**

**1:**

**Legenda: Apresentação clínica da EEO e patologia associada em idade pediátrica**

	<b>Lactentes e Crianças Pequenas</b>	<b>Idade Escolar e Adolescentes</b>
<b>Sintomas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vómitos</li> <li>• Recusa alimentar</li> <li>• Má progressão ponderal</li> <li>• Dor abdominal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disfagia</li> <li>• Impacto alimentar</li> <li>• Dor abdominal</li> <li>• Dor retroesternal</li> <li>• Vómitos</li> <li>• Regurgitação</li> </ul>
<b>Patologia Associada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alergia alimentar</li> <li>• Dermatite Atópica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asma</li> <li>• Rinite Alérgica</li> <li>• Alergia alimentar</li> </ul>

Adaptado de Carr S., Watson W. (2011) 'Eosinophilic esophagitis', *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 7(1)

Endoscopicamente, a doença caracteriza-se por alterações do aspecto macroscópico normal da mucosa esofágica (traquealização; aspecto “papel crepe”; placas brancas, estenoses, fragilidade mucosa), não sendo estas alterações diagnósticas de doença. Histologicamente, a EEO caracteriza-se por presença de infiltrados eosinófilos na mucosa esofágica em número superior ou igual a 15 eosinófilos/hpf (high power field) <sup>1,7,8</sup>(figura 2).

## Figura 2

### Legenda: Características endoscópicas e histológicas de EEO

Características Endoscópicas	Características Histológicas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspecto “papel crepe”</li> <li>• Friabilidade da mucosa</li> <li>• Traquealização esofágica</li> <li>• Placas brancas</li> <li>• Eritema</li> <li>• Diminuição do calibre esofágico</li> <li>• Erosões lineares</li> <li>• Apagamento do padrão vascular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltrados eosinófilos da mucosa</li> <li>• Hiperplasia da zona basal</li> <li>• Microabcessos eosinofílicos</li> <li>• Fibrose da lâmina própria</li> <li>• Grânulos eosinofílicos extracelulares</li> <li>• Dilatação do espaço intercelular</li> </ul>

De acordo com as últimas “*guidelines*” publicadas em 2014, para estabelecer o diagnóstico de EEO é necessária presença histológica de pelo menos 15 eosinófilos/ HPF (high power field), em pelo menos uma biópsia endoscópica de mucosa esofágica após exclusão de outras causas de eosinofilia esofágica como: Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE); Doença de Chron, Doenças do Tecido Conjuntivo, Doença Celíaca, hipersensibilidade induzida por fármacos, doença do enxerto vs hospedeiro, esofagite infecciosa e acalásia <sup>1,8</sup> (Figura 3).

### Figura 3

#### Legenda: Doenças associadas a eosinofilia esofágica

---

Doenças associadas com eosinofilia esofágica
<ul style="list-style-type: none"><li>• Doenças eosinofílicas gastrointestinais</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Eosinofilia esofágica com resposta a Inibidor da bomba de prótons (PPI-REE)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Doença celíaca</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Doença de Crohn</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Infecção</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Síndrome Hipereosinofílico</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Acalásia</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipersensibilidade a fármacos</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Vasculites</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Doenças do tecido conjuntivo</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pênfigo</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Doença do enxerto versus hospedeiro</li></ul>

---

Adaptado de Dellon E.S., Gonsalves N., Hirano I., Furuta G.T., Liacouras C.A. and Katzka D.A. (2013) 'ACG clinical guideline: Evidence based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis', *The American Journal of Gastroenterology*

O principal diagnóstico diferencial de EEO é a DRGE dada a sua semelhança em termos de apresentação clínica, bem como dos achados histológicos. Preconiza-se para o diagnóstico definitivo que, em crianças sintomáticas e com achados histológicos de eosinofilia esofágica, o tratamento com inibidores de bomba de prótons durante 8 semanas, seguido de uma endoscopia digestiva alta (EDA) de reavaliação, para exclusão de DRGE ou uma entidade designada de Eosinofilia Esofágica com resposta aos inibidores da bomba de prótons. Se após este tratamento persistir eosinofilia esofágica, mesmo apesar de resolução sintomática e se outras causas de eosinofilia esofágicas forem excluídas pode ser então estabelecido o diagnóstico.<sup>1</sup>



Actualmente, o tratamento recomendado para a EEO inclui diversas opções: dieta de evicção alérgica, terapêutica farmacológica (corticóides tópicos e sistémicos) ou tratamento endoscópico sintomático utilizando dilatações esofágicas<sup>1,10,11</sup>. À data, estas terapêuticas são os pilares fundamentais na abordagem de doentes com EEO mas, tratando-se de uma doença crónica, com episódios cíclicos de exacerbações e remissões, a duração de tratamento não está definida.

Sendo a EEO uma doença alérgica, as dietas de evicção alérgicas são opções terapêuticas de primeira linha, podendo levar à remissão total dos sintomas e resolução da inflamação a nível histológico. Uma das suas maiores desvantagens é a dificuldade de adesão terapêutica a longo prazo e potencial risco de desequilíbrios nutricionais em crianças em pleno crescimento.<sup>10,11</sup>

A terapêutica com corticoesteróide tópico mostrou bons resultados na resolução sintomática e histológica, mas mantida a longo prazo demonstrou poder causar candidíase esofágica. O corticóides sistémicos, apesar da sua eficácia na resolução histológica e sintomática da doença, são normalmente reservados para casos mais graves e normalmente não utilizados como terapêutica crónica, devido ao vasto conjunto de reacções adversas.<sup>1,10,11</sup>

Outras alternativas terapêuticas farmacológicas como imunomoduladores, antagonistas dos leucotrienos, anticorpos monoclonais estão actualmente em estudo, não sendo por isso recomendados como terapêutica de primeira linha.<sup>10</sup>

Alguns trabalhos sugerem que, doentes sem terapêutica, poderão vir a desenvolver complicações fibroestenóticas a nível esofágico como consequência da inflamação crónica e que a sua introdução prevenirá essas complicações<sup>1,8,11</sup> No entanto, não existem estudo prospectivos suficientes que suportem um protocolo estruturado de vigilância.<sup>7</sup>

Apesar da existência de protocolos, estes são suportadas por níveis relativamente baixos de evidência, existindo diferenças significativas ao nível dos objectivos terapêuticos. Para alguns autores, o objectivo primário será a resolução histológica da doença enquanto que a maioria considera a ausência de sintomatologia o objectivo terapêutico. A aparente inexistência de correlação entre clínica e endoscopia-histologia dificulta muito a atitude do clínico em relação ao tratamento e à vigilância desta doença, onde o melhor marcador de quantificação objectiva da actividade da doença é para já a contagem absoluta de eosinófilos em amostras de mucosa esofágica, que exige diversas endoscopias.<sup>1,8</sup>

O presente trabalho pretende ir ao encontro da procura de respostas para duas das principais questões que se colocam na actualidade relativamente à abordagem de EEO em idade pediátrica: existência ou não de correlação clínica e endoscopia-histologia; Avaliação da resposta terapêutica relativamente a dois objectivos: remissão clínica e histológica.

## **Materiais e Métodos**

O estudo segue uma metodologia prospectiva descritiva cujo objectivo principal foi descrever o padrão de concordância entre sintomatologia e actividade endoscópico/histológica em doentes com EEO em idade pediátrica. Para tal, foi estudada uma amostra com 17 doentes com o diagnóstico de EEO em idade Pediátrica. Como objectivo secundário avaliou-se o tipo de terapêutica utilizada.

Os dados recolhidos foram: sexo, idade, raça, tempo de evolução da doença, sintomas, achados endoscópicos e histológicos ao diagnóstico e após tratamento, tipo de tratamento.

O estudo decorreu entre Agosto de 2013 e Novembro de 2014, cada indivíduo realizou, pelo menos, uma endoscopia digestiva alta com recurso a biopsias mucosa esofágica (sempre que

a endoscopia ao diagnóstico fosse anterior ao período de estudo), ou duas (ao diagnóstico e de controlo).

### **Amostra**

Foram inicialmente identificados 22 indivíduos com diagnóstico de EEO seguidos na consulta de Gastreenterologia e Nutrição Pediátrica do Hospital Pediátrico de Coimbra (centro de referência para a região Centro de Portugal). Foram excluídos 5, 3 deles por terem tido alta recente para a consulta de adultos, não se verificando o critério de idade para a sua inclusão, 1 doente por abandono, 1 diagnóstico recente por não ter realizado a 2ª EDA (controlo) durante o período de estudo.

### **Sintomas**

Foi considerada como sintomatologia “positiva”, referência a queixas compatíveis com clínica de EEO: disfagia, impacto alimentar, dor abdominal, dor retroesternal, recusa alimentar; vómitos; regurgitação. Foi considerada sintomatologia “negativa” a ausência de sintomas.

### **Endoscopia e Histologia**

Em todas as endoscopias foram obtidas 2 amostras de mucosa a cada nível esofágico: proximal, médio e distal, sendo os resultados das biópsias analisados e relatados pelo serviço de Anatomia Patológica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Consideraram-se como positivos ou como indicadores de doença activa todas as endoscopias com biópsias esofágicas respectivas que apresentaram pelo menos um número igual ou superior a 15 eosinófilos/hpf (high power field), em pelo menos uma das amostras recolhidas. Consideraram-se negativos todos os resultados que não cumpriam com o critério supracitado.

## **Concordância**

Como critério de concordância entre sintomatologia e achados endoscópico/histológicos, considerou-se para existência de concordância, evidência de sintomas e doença activa a nível histológico e ausência de sintomatologia e doença inactiva histologicamente. Para critério de inexistência de concordância o inverso foi aplicado.

## **Resposta à Terapêutica**

Na avaliação da resposta à terapêutica considerou-se: resposta completa ao tratamento, a ausência de actividade de EEO a nível histológico; resposta parcial, ausência de sintomas com doença activa; Sem resposta, presença de sintomas e doença activa.

Foi feita a compilação dos dados e posterior análise, recorrendo ao uso do programa informático Microsoft Office Excel 2007®.

Foi feita pesquisa bibliográfica, através de motores de busca de artigos médicos: PUBMED; MEDSCAPE.

## **Resultados**

### **Características da amostra**

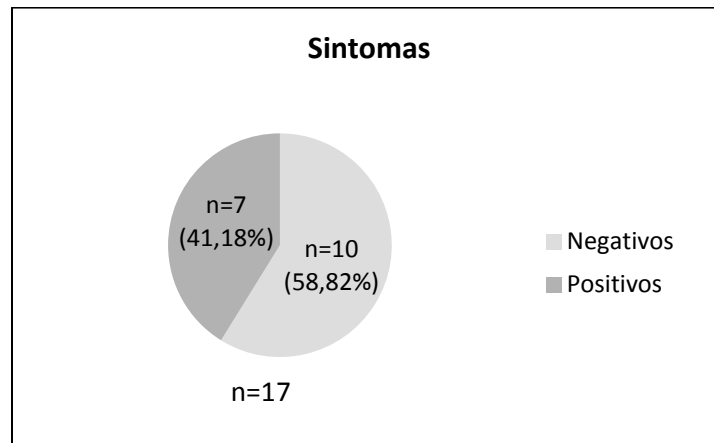
A amostra em estudo é composta por um total de 17 crianças e adolescentes, previamente diagnosticados com EEO, sendo 13 (76,5%) do sexo masculino e 4 (23,5%) do feminino, com idades compreendidas entre os 7 e os 17 anos sendo a média de idades 14,3 anos e a mediana 16 anos. O tempo médio de evolução da doença era de 4,12 anos, variando entre um mínimo de 1 ano e um máximo de 8 anos de evolução.

## Sintomas

Apresentaram sintomatologia positiva 7 dos doentes (41%), tendo sido a disfagia o sintoma mais frequente (n=6). Não apresentaram quaisquer sintomas 10 dos doentes (58,82%) (Gráfico 1).

### Gráfico 1:

**Legenda: Percentagem de indivíduos sintomáticos/assintomáticos**

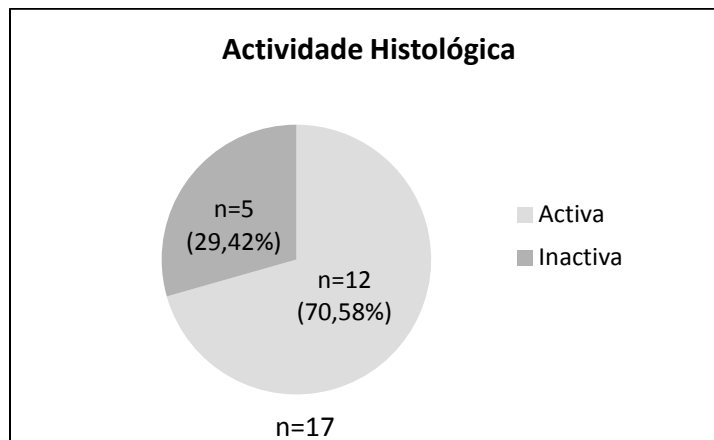


## Resultados Endoscopia/Histologia

Apresentaram evidência histológica e/ou endoscópica de doença activa 12 dos doentes (70,6%), enquanto que 5 (29,4%) mostraram inactividade histológica de doença (Gráfico 2).

### Gráfico 2:

**Legenda: Percentagem de indivíduos com actividade/inactividade de EEO**

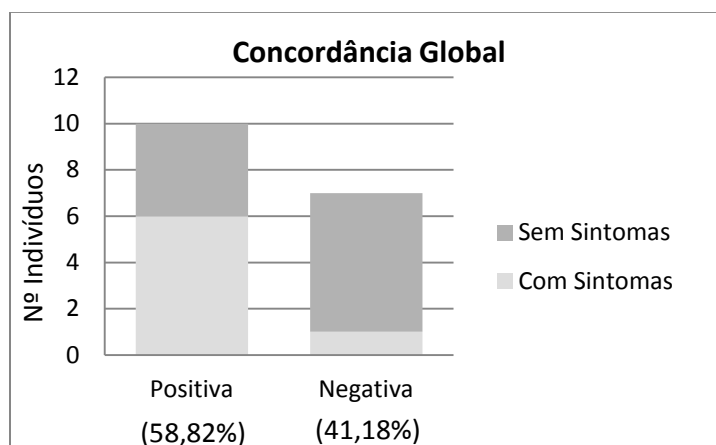


### Concordância sintomatologia/achados endoscópico-histológicos

De forma global verificou-se a presença de concordância em 10 dos casos (58,8%) e discordância em 7 (41,2%) (Gráfico 3).

#### Gráfico 3

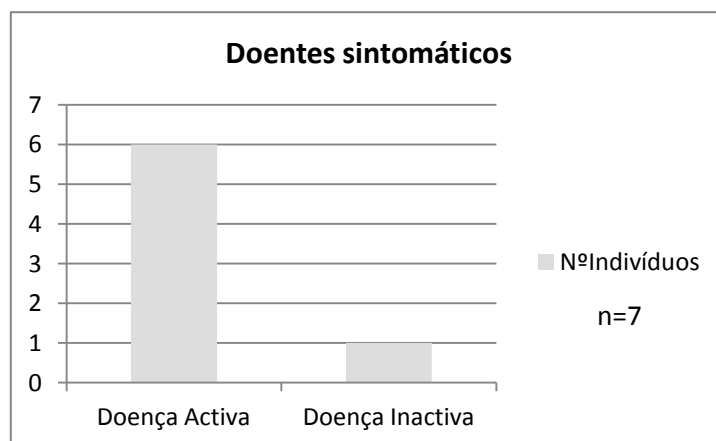
**Legenda: Concordância entre clínica e actividade endoscópico/histológica.**



No grupo de 7 doentes que apresentaram sintomatologia, 6 (85,7%) apresentaram resultados histológicos compatíveis com doença activa enquanto que apenas 1 indivíduo não apresentou doença activa a nível histológico (Gráfico 4).

#### Gráfico 4

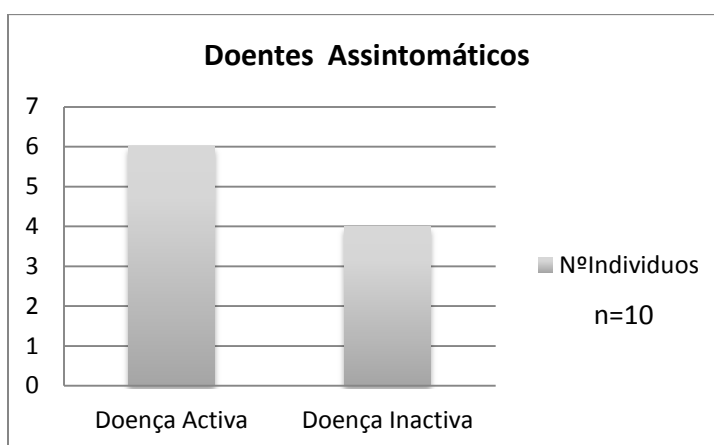
**Legenda: Actividade histológica em doentes sintomáticos**



No grupo de 10 doentes que se apresentaram sem sintomatologia, 4 (40%) apresentaram critérios de remissão histológica enquanto que 6 (60%) evidenciaram critério de actividade histológica (Gráfico 5).

### Gráfico 5

**Legenda: Actividade histológica em doentes assintomáticos**

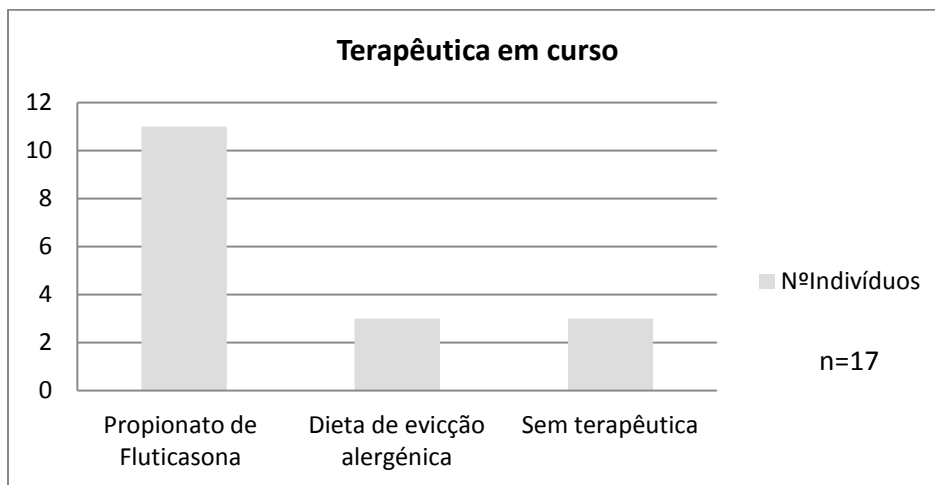


Os doentes que apresentaram concordância positiva entre sintomas e respectivos achados endoscópico/histológicos (n=10) tinham uma média de evolução cronológica de doença de 3,8 anos (variando entre 1 e 8 anos de evolução com uma mediana de 3) enquanto que aqueles com discordância entre as duas variáveis em análise tinham em média 4,6 anos (variando entre 1 e 6 anos de evolução, apresentando uma mediana de 6).

À data das endoscopias de controlo, 11 dos doentes (64,7%) encontravam-se com terapêutica crónica com corticóides tópicos (propionato de fluticasona); 3 a realizar dieta de evicção alérgica (17,6%); 3 (17,6%) sem terapêutica (Gráfico 6).

## Gráfico 6

Legenda: Tipos de terapêutica em curso



## Resposta à terapêutica

Dentro da totalidade da amostra, 5 indivíduos (29,42%) evidenciaram uma resposta total ao tratamento, 6 (35,29%) obtiveram uma resposta parcial enquanto que 6 (35,29%) não revelaram resposta à terapêutica instituída (Gráfico 7).

## Gráfico 7

Legenda: Avaliação da resposta à terapêutica em curso





## Discussão

Existem na literatura actual poucos estudos que associem actividade da doença à presença de sintomatologia. Os estudos efectuados, apesar da limitação de tamanho da amostra, apontam para uma correlação pobre ou mesmo dissociativa da actividade da doença a nível endoscópico e histológico e a sintomatologia apresentada.<sup>1,7,8,12</sup>

O tamanho reduzido da amostra incluída no nosso estudo não permitiu tratamento estatístico com significância, pelo que a análise dos resultados foi meramente descritiva.

No entanto, os resultados parecem seguir a tendência descrita noutras publicações<sup>3</sup>, verificando-se predominância do sexo masculino, sendo todos os indivíduos de raça caucasiana e todos também em idade escolar (n=17).

De um modo geral, os resultados deste estudo apontam para fraca concordância entre sintomatologia e achados endoscópico/histológicos, sendo que em apenas 58,8% dos doentes se verificou concordância.

Verificou-se que dos doentes sintomáticos, cerca de 86% apresentavam doença activa, enquanto que nos doentes assintomáticos apenas 40% apresentava ausência de alterações endoscópicas e histológicas. Estes resultados parecem sugerir que a presença de sintomas pode ser um indicador de actividade da doença, mas que a ausência sintomatológica não é um bom preditor de inactividade de doença. A confirmar-se estas afirmações, tal pode constituir um desafio no que toca ao seguimento a longo prazo de doentes sem sintomas.

O estudo de Pentiu<sup>12</sup> reportou resultados distintos evidenciando que cerca de 85% dos indivíduos continuou a apresentar sintomas, apesar de remissão histológica após tratamento.

No nosso estudo, verificou-se também que o grupo de doentes que apresentou concordância positiva tinha em média um tempo de evolução de doença menor do que o grupo

de doentes que apresentou concordância negativa ou discordância, podendo este aspecto sugerir que quanto maior o tempo de evolução da doença maior será a dissociação entre a actividade e a sua tradução sintomatológica.

A discordância entre sintomas e histologia é de facto uma das questões por resolver no âmbito da esofagite eosinofílica. Existem diversas propostas de explicação para este fenómeno.

Uma das justificações para a persistência sintomatológica, apesar de resolução histológica, relaciona-se com a existência de dano irreversível de estruturas nervosas do esófago, secundária à inflamação crónica, e consequente dismotilidade esofágica<sup>6</sup>. Outra hipótese, também decorrente da inflamação crónica, será o aparecimento de fibrose da submucosa, podendo condicionar o aparecimento de sintomatologia, apesar de remissão histológica<sup>8</sup>. Por outro lado, o desenvolvimento de modificações na dieta em doentes com disfagia persistente, em resposta às dificuldades de deglutição, podem constituir um factor de confusão no que toca à avaliação de sintomas.<sup>10</sup>

Relativamente à relação entre terapêutica e achados endoscópico/histológicos, não foi possível retirar conclusões, pelo facto de não haver uniformidade na amostra quanto ao tipo e duração de tratamento e *timing* da reavaliação endoscópica.

De acordo com as recomendações actuais, a vigilância dos doentes deve ser feita recorrendo à EDA com biópsias esofágicas, sendo o objectivo terapêutico a resolução histológica e sintomatológica<sup>1,8</sup>. Não se conhecendo completamente o curso da doença e consequências a longo prazo, preconiza-se o controlo sintomático e histológico da doença, com recurso a terapêutica farmacológica ou dietética, com evicção de potenciais alérgenos, evitando assim processos inflamatórios crónicos que poderão levar a fenómenos de remodelação local dos tecidos e complicações fibroestenoses.<sup>8</sup>

A metodologia da realização de biopsias esofágicas para estudo histológico é um aspecto fundamental na avaliação de estudos realizados no âmbito da esofagite eosinofílica.

A sensibilidade das biopsias esofágicas varia entre 55% para 1 fragmento e 100% para 5 fragmentos. De modo a maximizar a sensibilidade diagnóstica é recomendado que sejam realizadas 2 a 4 biopsias ao nível do esófago proximal e esófago distal, independentemente da aparência endoscópica do esófago.<sup>1,13</sup>

No nosso estudo o protocolo utilizado na obtenção de biopsias esofágicas vai de encontro às recomendações actuais, no entanto, a maioria das biopsias são essencialmente do epitélio esofágico. Este factor pode condicionar a monitorização da actividade da doença e da resposta terapêutica, na medida em que a ausência de padrão infiltrativo a nível epitelial pode ser enganadora. Alguns estudos demonstraram que a eosinofilia esofágica e os processos consequentes de remodelação tecidual não se limitam à mucosa, sendo extensíveis à submucosa e à *muscularis mucosa* não sendo estas biopsadas por rotina.<sup>5,14</sup>

Muitos investigadores defendem a existência de diversos fenótipos de EEO, sendo que podem existir fenótipos caracterizados por inflamação e outros por fibroestenose, fenótipos associados com o atopia, sexo ou raça, desconhecendo-se actualmente se pode haver transição entre fenótipos ou diferenças entre concordância sintomas/actividade endoscópico/histológica entre os diferentes fenótipos.<sup>15</sup>

No que respeita à duração terapêutica, os doentes em evicção alérgica que tenham a sua doença controlada clínica e histologicamente, devem manter a dieta indefinidamente, o que no caso de dietas elementares ou com restrição de vários alérgenos pode ser problemático, quer em termos de qualidade de vida, quer em termos de equilíbrio nutricional.

No caso da terapêutica farmacológica com corticoesteróides tópicos não se conhece a duração ideal de tratamento, sendo frequentes as recaídas após a sua suspensão.

Dada a natureza intermitente da doença, com ciclos de exacerbações seguidos de remissão, torna-se difícil definir a duração terapêutica bem como o tempo de período óptimo de reavaliação endoscópica.

Se por um lado o doente sintomático beneficiará de terapêutica farmacológica pelo menos até à resolução sintomática, a abordagem de doentes não sintomáticos torna-se mais discutível, pois, como observado no nosso estudo que de forma global aponta para uma discordância sintomas-histologia, a ausência de sintomas por si só não é preditiva de remissão histológica, tornando-se imperativa a reavaliação endoscópica periódica.

Não existindo para já informação suficiente para definir uma estratégia consensual alargada, no que respeita à vigilância de doentes com EEO, esta deve ser consequentemente individualizada e adaptada a cada caso.

Sendo a EDA em idade pediátrica, realizada sob anestesia geral ou sedação profunda<sup>11</sup>, seria importante o desenvolvimento de testes menos invasivos para monitorizar a actividade da EEO.<sup>16</sup>

Actualmente, estão em investigação diversos biomarcadores: determinação de marcadores específicos como a *Major Basic Protein* (MBP), a eotaxina-3, e a triptase mastocitária, não tendo estes, até ao momento demonstrado especificidade e sensibilidades suficientes para utilização na clínica diária.<sup>17,18</sup>

Para avaliação da severidade da doença, um estudo recente analisou a possibilidade de avaliar a distensibilidade esofágica como marcador evolutivo da doença, mas infelizmente não encontraram resultados que suportassem essa hipótese.<sup>18</sup>

De forma mais promissora, uma técnica endoscópica inovadora denominada *Esophageal string test* (EST), que consiste numa nova aplicação do já existente Enterotest™, detectando proteínas derivadas dos eosinófilos no lúmen esofágico e sendo minimamente invasiva, demonstrou potencial na vigilância de doentes com EEO, estando ainda em investigação.<sup>17,20</sup>

De facto a esofagite eosinofílica constitui actualmente uma área de intensa investigação, sendo necessários mais estudos em relação aos seus mecanismos fisiopatológicos, fenótipos da doença e evolução a longo prazo. A definição de objectivos terapêuticos é necessária bem como novos métodos eficazes e menos invasivos de monitorização da actividade e de avaliação de resposta terapêutica.

### **Agradecimentos**

Um especial agradecimento à Dr<sup>a</sup> Susana Almeida pela orientação ministrada na execução deste trabalho bem como a sua colaboração e imprescindível disponibilidade.

Agradeço também ao Professor Doutor Jorge Saraiva e ao Serviço de Pediatria Médica do Hospital Pediátrico de Coimbra pelos contributos prestados à realização deste trabalho.

### **Referências**

1. Papadopoulou A., Kolezko, Heuschkel R., Dias J.A., Murch S.H., Chong S.*et al.* (2014) 'Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood', *Journal Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **58**(1), pp. 107-118.
2. Matzinger MA, Daneman A.. Esophageal involvement in eosinophilic esophagitis. *Pediatric Radiology* 1983; **13**(1): 35-38.
3. Ing S. Soon, J. Decker Butzner, Gilaad G. Kaplan and Jennifer C.C. deBruyn (2013) 'Incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis in Children', *JPGN*, **57**(1), pp. 72-80.

4. Carr S., Watson W. (2011) 'Eosinophilic esophagitis', *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, **7**(1).
5. Dellon E.S., Liacouras C.A. (2014) 'Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis', *Gastroenterology*, **147**(6), pp. 1238-1254.
6. Raheem M., Leach S.T., Day A.S. and Lemberg D.A.(2014) 'The pathophysiology of eosinophilic esophagitis', *Frontiers in Pediatrics*, **2**(41).pp 1-9.
7. Ferreira CT, Goldani HAS (2012) 'Contribution of Endoscopy in the Management of Eosinophilic Esophagitis', *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, **4**(8), pp. 347-355.
8. Philpott H., et al (2014) 'Eosinophilic esophagitis: A clinicopathological review', *Pharmacology & Therapeutics*.
9. Dellon E.S., Gonsalves N., Hirano I., Furuta G.T., Liacouras C.A. and Katzka D.A. (2013) 'ACG clinical guideline: Evidence based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis', *The American Journal of Gastroenterology*, **108**, pp. 679-692.
10. Dougherty Jr T., MD, Stephen S., MD, Borum M.L., MD, EdD, MPH and Doman D.B., MD (2014) 'Emerging therapeutic options for eosinophilic esophagitis', *Gastroenterology & Hepatology*, **10**(2), pp. 106-116.
11. Elitsur Y.(2013) 'Current and emerging treatment options for pediatric eosinophilic esophagitis', *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*, **4**, pp. 101-107.
12. Pentiuik S, Putnam P.E., Collins M.H. and Rothenberg M.E. (2009) 'Dissociation between symptoms and histological severity in pediatric eosinophilic esophagitis', *Journal Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **48**(2), pp. 152-160.

13. Gonsalves N., Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, Rao S and Hirano I (2006) 'Histopathologic variability and endoscopy correlates in adults with eosinophilic esophagitis', *Gastrointestinal endoscopy*, **64**(3), pp. 313-319.
14. Hirano I (2012) 'Therapeutic end points in eosinophilic esophagitis: Is the elimination of esophageal eosinophils enough?', *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **10**, pp. 750-752.
15. Gonsalves N. (2014) 'Distinct features in the clinical presentations of eosinophilic esophagitis in children and adults: Is this the same disease?', *Digestive Diseases*, **32**(1-2), pp. 82-92.
16. Papadopoulou A and Dias J.A. (2014) 'Eosinophilic esophagitis: an emerging disease in childhood- review of diagnostic and management strategies', *Frontiers in Pediatrics*, **2**(129), pp 1-7.
17. Strautman A., Schoepfer A. (2014) 'Update on basic and clinical aspects of eosinophilic oesophagitis', *GUT*, **63**(8), pp. 1355-1363.
18. Hirano I (2012) 'Diagnostic utility of major basic protein, eotaxin-3, and leukotriene enzyme staining in eosinophilic esophagitis', *The American Journal of Gastroenterology*, **107**(10), pp. 1503-1511.
19. Nicodème F., Hirano I., Chen J, Robinson K, Lin Z., Xiao Y., *et al.* (2013) 'Esophageal distensibility as a marker of disease severity in patients with eosinophilic esophagitis', *clinical gastroenterology and hepatology*, **11**(9), pp. 1101-1107.
20. Furuta GT, Kagalwalla AF, Lee JJ, *et al.* (2012) 'The oesophageal string test: a novel, minimally invasive method measures mucosal inflammation in eosinophilic oesophagitis' *GUT*, **62**, pp 1395-1405.

## Anexos

### Anexo 1 – Características da amostra

<b>Sujeito</b>	<b>Sexo</b>	<b>Raça</b>	<b>Idade</b>	<b>Duração Diagnóstico</b>	<b>Terapêutica Utilizada</b>	<b>Sintomas</b>	<b>Actividade Endoscópico/Histológica</b>
1	M	Caucasiana	16	6	Fluticasona inalada	Negativo	Positiva
2	M	Caucasiana	17	1	Fluticasona inalada	Positivo	Positiva
3	M	Caucasiana	10	8	S/ Terapêutica	Positivo	Positiva
4	M	Caucasiana	17	6	Fluticasona inalada	Negativo	Positiva
5	M	Caucasiana	12	3	Fluticasona inalada	Negativo	Positiva
6	M	Caucasiana	14	6	Dieta Eviçção	Negativo	Positiva
7	M	Caucasiana	17	1	S/ Terapêutica	Negativo	Positiva
8	M	Caucasiana	14	4	S/ Terapêutica	Positivo	Positiva
9	M	Caucasiana	16	7	Fluticasona inalada	Positivo	Negativa
10	F	Caucasiana	7	5	Fluticasona inalada	Negativo	Negativa
11	M	Caucasiana	17	3	Dieta Eviçção	Negativo	Negativa
12	F	Caucasiana	16	3	Fluticasona inalada	Positivo	Positiva
13	M	Caucasiana	16	8	Fluticasona inalada	Positivo	Positiva
14	F	Caucasiana	16	1	Dieta Eviçção	Negativo	Negativa
15	F	Caucasiana	16	3	Fluticasona inalada	Negativo	Positiva
16	M	Caucasiana	8	2	Fluticasona inalada	Positivo	Positiva
17	M	Caucasiana	14	3	Fluticasona inalada	Negativo	Negativa