

## RESUMO

A doença eosinofílica gastro-intestinal representa um conjunto heterogéneo de distúrbios, muitas vezes subvalorizado clinicamente. A sintomatologia é relativamente pouco específica, dependente da infiltração de eosinófilos em diferentes secções do trato gastro-intestinal. Pouco se sabe acerca da sua etiologia apesar desta parecer multifatorial. A inflamação crónica da mucosa digestiva é desencadeada pela exposição a potenciais alergénios alimentares ou aeroalergénios em indivíduos previamente predispostos.

As doenças eosinofílicas gastro-intestinais são classificadas consoante o segmento que se encontrar infiltrado de eosinófilos: esofagite eosinofílica, se a eosinofilia for limitada ao esófago, gastrite eosinofílica se limitada ao estômago, colite eosinofílica se apenas atinge o cólon e ainda gastroenterite eosinofílica quando a eosinofilia se estende a várias partes do trato-gastrointestinal. A esofagite eosinofílica é manifestamente a mais prevalente.

O objetivo desta revisão monográfica foi descrever e explanar os mais recentes desenvolvimentos científicos no âmbito da fisiopatologia e tratamento da doença eosinofílica gastro-intestinal. A bibliografia revista e consulta assentou em artigos científicos disponibilizados na base de dados *PubMed*®.

A esofagite eosinofílica é uma doença crónica, frequentemente atópica, caracterizada por uma inflamação preponderantemente mediada por células Th2, habitualmente induzida por alergénios alimentares ou aeroalergénios. O diagnóstico da EoE é estabelecido se estiverem presentes sintomas gastro-intestinais, existir uma biópsia esofágica que confirme a presença de um número de eosinófilos superior a 15/HPF e se forem excluídas causas secundárias de eosinofilia. O uso de corticoesteróides inalados

deglutidos e as modificações dietéticas são estratégias terapêuticas bem aceitas na no enquadramento terapêutico da EoE. O tratamento é efetuado, não só para controlar os sintomas, mas também para prevenir complicações tais como estenoses esofágicas e impação alimentar. Novos agentes terapêuticos, como os anticorpos monoclonais, são um campo crescente de pesquisa.

A gastroenterite eosinofílica cursa com sintomas gastro-intestinais inespecíficos, sendo um diagnóstico de exclusão efetuado com recurso a EDA e/ou colonoscopia. Trata-se de uma doença rara com mecanismos etiopatogénicos não estabelecidos, não estando padronizados os critérios de diagnóstico e tratamento. Os doentes são frequentemente resistentes à terapêutica instituída, não existindo nenhum tratamento consensual na literatura. A gastrite eosinofílica têm inúmeras características em comum com a EoE, incluindo o fato de ser frequentemente resultado de uma inflamação Th2 concomitante a alergia alimentar. Ao analisar os transcriptomas de ambas observa-se, no entanto, que a GE é uma doença mais sistémica e tem uma assinatura genética diferente.

A colite eosinofílica, considerada uma forma mais tardia de expressão de alergia alimentar não mediada por IgE, afeta preponderantemente lactentes e crianças de baixas faixas etárias nas quais assume uma apresentação auto-limitada, tornando-se mais grave em crianças em idade escolar, adolescentes e adultos jovens. A CE é a mais rara de todas as DEGIs.

O diagnóstico de uma doença eosinofílica gastro-intestinal deve ser equacionado em doentes com sintomas gastrointestinais inespecíficos ou não enquadrados nos distúrbios mais comuns neste sistema orgânico.

Salienta-se a necessidade de linhas de investigação multicêntricas para obtenção de amostras mais alargadas, de forma a melhor se caracterizarem e precisarem os

mecanismos fisiopatológicos e otimizar a terapêutica e padronizar os critérios e métodos de diagnóstico.

***Palavras-chave:*** Doenças gastro-intestinais classificação; Doenças gastro-intestinais epidemiologia; Doenças gastro-intestinais fisiopatologia; Doenças gastro-intestinais tratamento; Humanos; esofagite eosinofílica; eosinófilos; linfócitos Th2; alergia alimentar; inflamação.

## ABSTRACT

The eosinophilic gastrointestinal disease is actually a group of diseases, often clinically underappreciated. The symptomatology is relatively unspecific, dependent on the eosinophil infiltration of different sections within the gastro-intestinal tract. Little is known about its etiology despite this it seems multifactorial. Chronic inflammation of the digestive mucosa is triggered by exposure to potential food allergens and inhalant allergens in previously predisposed individuals.

The gastro-intestinal eosinophilic diseases are classified depending on the segment to meet infiltration of eosinophils: eosinophilic esophagitis, the eosinophilia is limited to the esophagus, eosinophilic gastritis is limited to the stomach, eosinophilic colitis only affects the colon and even eosinophilic gastroenteritis when eosinophilia affects various parts of the gastrointestinal tract. Eosinophilic esophagitis is by far the most common.

The aim of this monographic review was to describe and explain the latest scientific developments in the pathophysiology and treatment of eosinophilic gastro-intestinal disease. The journal literature reviewed and consulted for this purpose consisted of papers available in *PubMed*® database.

The eosinophilic esophagitis is a chronic disease, frequently atopic, characterized by inflammation mediated predominantly Th2 cells, often triggered by food allergens and inhalant allergens. The diagnosis of EoE is established if gastrointestinal symptoms are present, there is histological evidence from an esophageal biopsy confirming the presence of a higher number of eosinophils 15 / HPF and are excluded secondary causes eosinophilia. The use of corticosteroids inhaled swallowed and dietary modifications are therapeutic strategies well accepted in the therapeutic framework of EoE. The treatment is done not only to control the symptoms, but also to prevent complications such as

esophageal stenosis and food impaction. New therapeutic agents, such as monoclonal antibodies, are a growing field of research.

Eosinophilic gastroenteritis presents with nonspecific gastrointestinal symptoms, being an exclusion diagnosis made with the use EDA and / or colonoscopy. It is a rare disease with no established etiopathogenic mechanisms, and poor defined in terms of diagnostic criteria and treatment. Patients are often resistant to therapy, there is no treatment consensus in the literature. Eosinophilic gastritis has several features in common with EoE, including the fact that it is often due to Th2 inflammation-induced food allergy. Through the analyse of the transcriptome of both diseases it is observed, however, that GE is a more systemic disease and has a different genetic signature. Eosinophilic colitis, considered a late form of non-IgE-mediated food allergy, commonly affects young children in which assumes a form of self-limited duration, becoming more serious in older children and adults. The EC is the rarest of all DEGIs.

The diagnosis of gastrointestinal eosinophilic disease must be equated in patients with common gastrointestinal symptoms or symptoms not covered by the most common disorders in this organ system.

Additional multicenter research lines are needed in order to collect larger samples and hence, better characterize the pathophysiological mechanisms of the disease and thus optimize therapy and standardize criteria and diagnostic methods.

**Keywords:** Gastrointestinal diseases classification; Gastrointestinal diseases epidemiology; Gastrointestinal diseases pathophysiology; Gastrointestinal diseases therapy; eosinophilic esophagitis; eosinophils; Th2 Cells; food allergy; inflammation.

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

**EoE:** Esofagite eosinofílica;

**GE:** Gastrite eosinofílica;

**GEE:** Gastroenterite eosinofílica;

**CE:** Colite eosinofílica;

**DRGE:** Doença do refluxo gastro-esofágico;

**EDA:** Endoscopia digestiva alta;

**TSLP:** Linfopietina do estroma tímico;

**IL:** Interleucina;

**miRNAs:** Micro RNAs;

**CCL26:** Eotaxina-3;

**STAT-6:** Transdutor de sinal e ativador de transcrição;

**ATF-2:** Fator ativador de transcrição 2;

**CBP:** Acetiltransferase de histona cAMP-responsiva;

**IBPs:** Inibidores da bomba de prótons;

**CpG:** Dinucleotídeo de citosina-guanina;

**mRNA:** RNA mensageiro;

**CSIR:** Complexo silenciador induzido por RNA;

**CLC:** Cristais de Charcot-Leyden;

**GWAS:** *Genome-wide association studies*;

**DTC:** Doenças hereditárias do tecido conjuntivo;

**SLD:** Síndrome Loeys-Dietz;

**TGF- $\beta$ :** Fator de crescimento transformador  $\beta$ ;

**Th2:** Linfócitos T auxiliares tipo 2;

**PHTS:** Síndrome do tumor hamartoma PTEN;

**SAM:** Síndrome do desperdício metabólico;

**SNV:** Variante de nucleótido único;

**CCR3:** Recetor da eotaxina-3;

**CAPN14:** Calpaína 14;

**Dsg-1:** Desmogleína-1;

**ECP:** Proteína catiónica eosinofílica;

**EDN:** Neurotoxina derivada dos eosinófilos;

**EPO:** Peroxidase dos eosinófilos;

**GM-CSF:** Fator estimulante de colónias de granulócitos-macrófagos;

**TNF- $\alpha$ :** Fator de necrose tumoral  $\alpha$ ;

**CCL5:** Quimiocina RANTES;

**MIP-1 $\alpha$ :** Proteína inflamatória do macrófago 1 $\alpha$ ;

**LT-C4:** Cisteinil Leucotrieno C4;

**FGF-9:** Fator de crescimento fibroblastos 9;

**NK:** Células T *natural killer*;

**EREFS:** Score de referencia endoscópica;

**HPF:** Campo de grande ampliação;

**EER-IBPs:** Eosinofilia esofágica responsiva a IBPs;

**INF- $\gamma$ :** Interferão  $\gamma$ ;

**AINES:** Anti-inflamatórios não esteroides.

# ÍNDICE

<b>RESUMO</b> .....	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>3</b>
<b>ÍNDICE DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>6</b>
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>12</b>
<b>ESOFAGITE EOSINOFÍLICA</b> .....	<b>13</b>
DEFINIÇÃO .....	13
EPIDEMIOLOGIA .....	13
PATOGENESE .....	14
<i>Fatores de risco ambientais e epigenética</i> .....	14
<i>Predisposição genética</i> .....	18
<i>Atopia e alergia</i> .....	24
<i>O transcriptoma da EoE</i> .....	27
<i>Compromisso da função de barreira</i> .....	30
<i>Infiltração de células inflamatórias</i> .....	31
<i>Remodelação esofágica e fibroestenose</i> .....	35
APRESENTAÇÃO CLÍNICA .....	37
<i>Características nas crianças versus adultos</i> .....	37
<i>Caraterísticas da endoscopia digestiva alta</i> .....	39
<i>Características anátomo-histológicas</i> .....	40
<i>História natural</i> .....	41
DIAGNÓSTICO .....	42
TRATAMENTO .....	46
<i>Fármacos</i> .....	47
<i>Dieta</i> .....	52
<i>Estudo alérgico</i> .....	55



<i>Estudo endoscópico</i> .....	55
<b>GASTROENTERITE , GASTRITE E COLITE EOSINOFÍLICA</b> .....	<b>56</b>
<b>GASTROENTERITE EOSINOFÍLICA</b> .....	<b>57</b>
DEFINIÇÃO.....	57
EPIDEMIOLOGIA.....	57
PATOGENESE .....	57
APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	59
DIAGNÓSTICO .....	59
TRATAMENTO .....	60
<b>GASTRITE EOSINOFÍLICA</b> .....	<b>61</b>
DEFINIÇÃO.....	61
EPIDEMIOLOGIA.....	61
PATOGENESE .....	61
APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	62
DIAGNÓSTICO .....	63
TRATAMENTO .....	64
<b>COLITE EOSINOFÍLICA</b> .....	<b>65</b>
DEFINIÇÃO.....	65
EPIDEMIOLOGIA.....	65
PATOGENESE .....	65
APRESENTAÇÃO CLÍNICA .....	66
DIAGNÓSTICO .....	66
TRATAMENTO .....	67
<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>69</b>
<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	<b>72</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>73</b>

## INTRODUÇÃO

A doença eosinofílica gastrointestinal representa um grupo heterogêneo de doenças imunomediadas que incluem: esofagite eosinofílica (EoE), gastrite eosinofílica (GE), gastroenterite eosinofílica (GEE) e a colite eosinofílica (CE). Estas entidades têm em comum as manifestações clínicas gastrointestinais de largo espectro, mas apenas a localização da infiltração eosinofílica no epitélio respectivo as permite classificar. A mais documentada e estudada do grupo é a esofagite eosinofílica que, aliada à disseminação da endoscopia e da realização de biópsias em esôfagos aparentemente normais, marcou o início do conhecimento desta patologia, até então indistinguível da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) (1).

Os critérios histológicos que definem a existência de eosinofilia ocupam um lugar de destaque no seu enquadramento, bem como aspectos técnicos da análise de amostras, são ainda alvo de discordância entre especialistas, estando o processo diagnóstico, já de si complexo e dúbio, em carência de critérios unânimes e convergentes. Epidemiologicamente falando sabe-se que esta doença pode atingir qualquer faixa etária, mas que afeta preferencialmente indivíduos do sexo masculino e de raça caucasiana, no entanto, estes dados estão constantemente a ser reavaliados com novos estudos e casuísticas.

O diagnóstico diferencial inclui um leque variado de patologias nas quais se destaca a DRGE. Um dos principais desafios é mesmo compreender a relação entre a DRGE, a eosinofilia esofágica e a EoE (1,2).

Os mecanismos fisiopatológicos que levam à hipereosinofília e consequente inflamação, são alvo de muita especulação sendo o principal efector o eosinófilo. Vários mecanismos

imunológicos e genéticos parecem estar envolvidos na doença eosinofílica, tendo a alergia alimentar subjacente um papel relativamente preponderante (3).

O tratamento desta patologia ainda está longe da otimização. O enquadramento terapêutico mais comum passa por várias linhas terapêuticas, nomeadamente corticosteróides, intervenção dietética e os inibidores das bombas de prótons (3).

Em sùmula, a doença eosinofílica gastrointestinal é um alvo de constante e de crescente debate e estudo na parte da comunidade científica, tanto mais que importa alertar para um distùrbio que requer uma elevada presunção clínica em doentes com sintomatologia frequentemente pouco específica e eletiva deste distùrbio. Da mesma forma, a uniformização dos critérios de diagnóstico e a estandardização de protocolos terapêuticos são temas de enorme interesse, pertinência e atualidade.

O presente artigo de revisão da literatura pretende reunir os mais recentes avanços e conclusões já obtidos no conhecimento da fisiopatologia e tratamento da doença eosinofílica esófago-gastro-intestinal.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Os artigos revistos foram selecionados da base de dados *PubMed*®, onde foram pesquisados artigos publicados entre 2010 e Fevereiro de 2016, em inglês. Artigos de revisão, artigos originais, casos clínicos, estudos de investigação e meta-análises foram avaliados quanto à sua relevância para o tema em discussão.

As palavras-chave utilizadas na pesquisa incluíram: “doença gastrointestinal eosinofílica”, “esofagite eosinofílica”, “gastrite eosinofílica”, “gastroenterite eosinofílica” e “colite eosinofílica”.

O critério inicial de seleção foi a presença das palavras-chave no título ou no resumo. Os resumos dos artigos selecionados foram lidos, excluindo-se alguns cujo conteúdo não se revelou importante para o tema em questão. Posteriormente, nova seleção foi efetuada através da leitura completa dos restantes artigos.

## ESOFAGITE EOSINOFÍLICA

### **Definição**

O aumento intraepitelial de eosinófilos é reconhecido desde há décadas tendo já sido identificado em crianças e adultos. Este achado foi considerado inicialmente uma forma particularmente grave de DRGE. No entanto, associadamente à eosinofilia esofágica, sintomas distintos da DRGE clássica eram descritos, estabelecendo-se mesmo uma correlação com manifestações alérgicas e de atopia. Nem as manifestações clínicas nem as histológicas respondiam à terapêutica com antiácidos ou a cirurgias antirefluxo o que levantou a hipótese de estarmos perante uma entidade patológica distinta da DRGE. Duas séries clínicas demonstraram que a eosinofilia esofágica resolvia em resposta à restrição dietética de certos alimentos, reforçando a suspeição anterior. Nos anos 90 a EoE foi finalmente reconhecida, porém critérios de diagnóstico concretos necessitavam de ser estabelecidos (4,5).

Atualmente a EoE é definida como uma doença crónica esofágica, imuno-mediada ou antígeno-mediada, caracterizada por sintomas relacionados com disfunção esofágica e inflamação predominantemente eosinofílica. Os principais antígenos que medeiam esta doença são de origem alimentar (1,3).

### **Epidemiologia**

A epidemiologia da EoE tem sido melhor compreendida ao longo da última década. A EoE já foi descrita em doentes desde a infância até aos 100 anos de idade. No entanto, a grande maioria dos casos são observados em crianças e adultos jovens. É verificada uma discrepância de género consistente, com o sexo masculino a ser afetado cerca de 3 a 4 vezes mais, a razão para esta preferência é desconhecida. A EoE é igualmente mais

frequente na raça caucasiana quando comparada com outras raças/etnias. Porém, a maioria dos estudos e casuísticas são originárias do hemisfério ocidental, pelo que poderá ocorrer algum viés nesta observação. Todavia, alguns dados sugerem que os afro-americanos poderão ser diagnosticados em idades mais precoces, para além de não apresentarem os achados endoscópicos típicos da doença. A prevalência da doença parece ser mais elevada nos EUA, na Europa ocidental e Austrália em comparação com o Japão ou a China, independentemente da localização geográfica, mas a prevalência da EoE parece estar a aumentar.

Ao analisar os dados que avaliam a prevalência de EoE nas populações em geral chega-se a uma prevalência estimada de 0,5-1 casos/1000 pessoas. A prevalência de doentes com EoE diagnosticados no contexto de endoscopias digestivas altas (EDA) com biópsia, independentemente do motivo para a realização das mesmas, chega aos 6,5%. A EoE é ainda mais comum em doentes sujeitos a EDA por disfagia que, na sua forma mais grave, conduz a impacção alimentar da qual a EoE é atualmente a causa mais frequentemente identificada, sendo responsável por cerca de 46-63% dos casos.

Assim, face aos dados mais recentes de incidência de EoE estima-se que se acercará a 6-13 casos/100 000 pessoas (7,8).

## **Patogénese**

### Fatores de risco ambientais e epigenética

A prevalência crescente da EoE levou a que se procurassem ativamente fatores ambientais que conferissem um risco acrescido de a desenvolver (9). Nascimento por cesariana, prematuridade, toma de antibióticos na infância, alergias alimentares, ausência de amamentação ou residir numa área com baixa densidade populacional foram todos fatores associados com a EoE (10–12). Estes achados podem significar que

uma alteração na estimulação do sistema imunitário numa idade precoce confere uma predisposição para esta patologia (4,13).

Alguns trabalhos sugerem que a falta de exposição precoce a certos microorganismos e a alteração do microbioma podem desempenhar um papel importante na patogénese da EoE, à semelhança do que já foi descrito para outras doenças atópicas como a asma e a dermatite atópica (14). Um exemplo desta situação passa pela estimulação bacteriana da produção da linfopietina do estroma tímico (TSLP) e da interleucina (IL) 33 que, por sua vez, induzem e ativam eosinófilos, contribuindo assim para a atopia (11). Especula-se que estas exposições criam uma assinatura epigenética que aumenta a probabilidade de se vir a desenvolver EoE (4). A visão atual da regulação epigenética associada com a EoE inclui a modificação de histonas, a metilação de DNA e a repressão pós-transcricional do microRNAs (miRNAs) (13).

A modificação pós-transcricional da cauda das histonas é um mecanismo epigenético reversível que resulta na alteração da acessibilidade a promotores de genes cuja localização seja proximal ou distal à da histona modificada. Estas modificações, maioritariamente de acetilação e metilação, são levadas a cabo por famílias de enzimas modificadoras a resíduos de aminoácidos expostos, habitualmente a lisina. O tipo da modificação, o tipo de histona, a posição do aminoácido envolvido e o grau da sua modificação podem influenciar o nível de repressão ou ativação genética.

O envolvimento da epigenética na patogénese da EoE está pouco estudado, sendo que o conhecimento atual é centrado em estudos bioquímicos envolvendo o promotor do gene da quimiocina *CCL26* (eotaxina-3). O mapeamento de duas localizações de ligação do transdutor de sinal e ativador da transcrição *STAT-6*, estabeleceram de forma grosseira as regiões proximais do promotor que são requeridas para a ativação transcricional pela IL13 do *CCL26*. Uma outra análise demonstrou ainda a necessidade de dois co-

ativadores, o fator ativador da transcrição 2 (*ATF-2*) e a acetiltransferase de histona - cAMP responsiva (*CBP*).

Ensaio de imunoprecipitação de cromatina indicaram que o *STAT-6*, a *CBP*, o *AFT-2* e a histona 3 acetilada ligam-se na mesma região do promotor do *CCL26* nas células epiteliais do esôfago, após tratamento com IL13. Assim, a IL13 induz a formação de um multicomplexo proteico ao nível do promotor da *CCL26* que inclui a *CBP* e leva ao aumento da histona 3 acetilada que, por sua vez induz a abertura do promotor da *CCL26* a outros elementos transcripcionais.

Os inibidores das bombas de prótons (IBPs) parecem exercer também atividade de redução dos níveis de histona 3 e de *STAT-6* ligados ao promotor do *CCL26*, resultando em diminuição da expressão de eotaxina-3. Estas descobertas podem explicar a observação emergente de EoE responsiva a IBPs, na qual os IBPs resolvem parcialmente os sintomas (13,15).

Outro mecanismo da regulação epigenética passa pela metilação de DNA que ocorre ao nível dos nucleótidos da citosina localizados nos dinucleótidos de citosina-guanina (*CpG*) e que, à semelhança de outras marcas epigenéticas, tem uma regulação dinâmica. Duas localizações de *CpG* foram identificadas no promotor de *CCL26* como estando hipometiladas ao nível das células do epitélio esofágico de doentes com EoE. O estado de metilação de uma das duas localizações correlacionou-se com o aumento da ligação do *STAT-6* ao promotor do *CCL26* e da indução da expressão do mesmo pela IL13. Adicionalmente, esta localização do *CpG* flanqueia a sequência de ligação da *CBP*, e a sua metilação impede a ligação da *CBP* ao promotor do *CCL26*. Em sùmula, estes achados sugerem que uma interação coordenada envolvendo a hipometilação do DNA, seguida de acetilação das histonas ocorre ao nível do promotor de *CCL26*, em resposta à IL13 (13,16).



Os miRNAs são o último mecanismo epigenético conhecido, estes são constituídos por pequenas sequências de RNA não codificado que afinam a expressão de genes alvo a nível pós-transcricional. Os miRNAs atuam reprimindo e/ou induzindo a degradação de RNA mensageiro (mRNA) através da ligação a sequências complementares na região 3', não codificada, de mRNAs alvo, formando moléculas de dupla cadeia de RNA, digeridas ao nível de um complexo silenciador induzido por RNA (CSIR). Foi demonstrado que um conjunto ultra específico de miRNAs é dinamicamente alterado na mucosa esofágica de doentes com EoE. A chancela destes miRNAs associada com a EoE é distinta da observada em controlos saudáveis e em doentes com formas crónicas e não-eosinofílicas de esofagite, incluindo 21 miRNAs sobre-regulados e 11 sub-regulados. Duas das mais altamente induzidas miRNAs reportadas a EoE, miR-21 e miR-223, foram também as mais correlacionadas com os níveis de eosinófilos esofágicos em doentes com EoE, ambos com significância funcional na patogénese da doença.

O miR-21 foi implicado na promoção da sobrevivência dos eosinófilos. A indução de miR-223 na EoE demonstrou uma correlação com a indução do gene codificador da proteína dos cristais de Charcot-Leyden (CLC), uma proteína dos grânulos dos eosinófilos, e a IL5, sugerindo uma função deste miR-223 no desenvolvimento e maturação dos eosinófilos. No entanto, permanece desconhecido o mecanismo pelo qual o aumento localizado de miR-223 na mucosa esofágica afeta os eosinófilos terminalmente diferenciados num microambiente preponderante em linfócitos Th2. Por outro lado, o miR-375 é o miRNA mais reprimido na forma associada à EoE.

A IL-13 consegue regular negativamente o miR-375 em culturas de células epiteliais. A expressão exógena de miR-375 em células epiteliais esofágicas modulou os níveis de vários genes imunomoduladores na linha de base e após a estimulação pela IL-13,

indicando um papel único do miR-375 na regulação das respostas de transcrição induzidas pela IL-13. O miR-375 também foi associado à indução da expressão de TSLP. Em conjunto, estes resultados sugerem que a desregulação dos miRNA afeta vários processos inflamatórios ligados à EoE (11–13).

### Predisposição genética

Os primeiros indícios de que a EoE estaria sustentada numa etiopatogenia genética surgiram com base em vários estudos epidemiológicos que demonstraram uma elevada prevalência da doença em homens, cerca de 75% dos afetados, e em indivíduos de descendência europeia, numa percentagem próxima de 90% (13). Um estudo de Noel *et al* salienta que 6,8% dos doentes com EoE tinham pelo menos um membro da família diagnosticado com esta patologia. Este dado sugere que alguns fatores genéticos são herdados dos pais e que conferem suscetibilidade para a doença (12). Quando a EoE é comparada com outra doença alérgica nomeadamente a asma, um irmão de uma criança asmática têm um risco de recorrência de 2 ao passo que o irmão de uma criança com EoE tem um valor de risco de 64 para o mesmo rácio. Este risco relativo entre familiares com EoE varia de 10 a 64, dependendo da relação, com valores mais elevados para irmãos (64 vezes), pais (43 vezes), e homens (51 vezes) quando comparados com irmãs, mães e mulheres respetivamente.

Generalizando, a EoE é observada em 1,8-2,4% dos familiares dos doentes, dependendo do grau de parentesco entre eles e do sexo (10). Estudos efetuados em gémeos para análise da concordância da doença, concluíram que esta atinge aproximadamente 40% entre gémeos monozigóticos e 30% entre dizigóticos, esta diferença indica-nos que os fatores ambientais contribuem com cerca de 80% do risco de desenvolver EoE (10). Esta variância genotípica sugere um padrão de transmissão não-mendeliano e parece

envolver múltiplos genes, à semelhança de outras doenças alérgicas. No entanto, existem igualmente casos esporádicos que ocorrem em doentes sem qualquer história familiar de EoE. Atualmente, ainda não foi estabelecido nenhum critério ou marcador que permita separar as duas apresentações, esporádica ou familiar. Os eosinófilos, as alterações moleculares presentes ou a apresentação clínica não são categoricamente diferentes entre as duas formas, com a exceção da forma familiar na qual os sulcos mucosos esofágicos, à endoscopia, apresentam “contagens pico” de eosinófilos mais baixas comparativamente aos doentes da forma esporádica (12).

São três as abordagens até agora utilizadas para identificar os fatores genéticos associados à EoE: associação a doenças de transmissão Mendeliana, identificação de gene-candidato e os *genome-wide association studies* (GWAS) (11,13).

Um pequeno número de doentes desenvolvem EoE em associação com uma síndrome genética, sendo as mais frequentes as doenças hereditárias do tecido conjuntivo (DTC) nomeadamente as síndromes de hiper mobilidade (síndrome de Loeys-Dietz (SLD), síndrome de Marfan tipo II, e síndrome de Ehlers-Danlos). Deste modo, associação da EoE com estes distúrbios é atualmente designada de EoE-DTC (11). Apesar de apenas 1% dos doentes com EoE manifestar esta associação, a EoE aumenta o risco das DTC em aproximadamente 8 vezes. Doentes com síndromes de hiper mobilidade estão em maior risco de complicações cardiovasculares, pelo que os doentes que são diagnosticados com EoE devem ser rastreados para estas síndromes (11).

A EoE e as DTC têm em comum a produção excessiva de fator de crescimento transformador- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) e aumento da sua sinalização. A SLD é causada por mutações de ganho-de-função nos recetores de TGF- $\beta$ , e a síndrome de Marfan tipo II é causada por mutações em proteínas do tecido conjuntivo que se ligam ao TGF- $\beta$ , tal como a fibrilina tipo 1. Análises preliminares, focadas principalmente em doentes com SLD,

indicam que estas alterações promovem a diferenciação de linfócitos T auxiliares tipo 2 (Th2) a partir de linfócitos *naïve* (11,13).

As células Th2 caracterizadas pela expressão citocínica, IL4, IL5 e IL13, entre outras, envolvidas em doença alérgica (11). A constatação de que a SLD é causada por uma mutação num único gene mostra que a ativação da sinalização de TGF- $\beta$  é suficiente para causar fenótipos alérgicos. É demonstrado igualmente que o TGF- $\beta$  desempenha um papel no direcionamento de respostas imunes a antígenos de tal forma que possa promover o desenvolvimento de EoE.

Doentes com EoE não associada a estas síndromes produzem um número superior de eosinófilos e mastócitos na dependência de TGF- $\beta$ , particularmente na camada muscular mucosa do esófago. Este processo tem sido proposto como um mecanismo responsável pela limitação da hipercontratibilidade na dependência da EoE quando em associação a estas síndromes (11). Para além das DTC a EoE é também associada a outras doenças mendelianas autossómicas dominantes, como a síndrome do tumor hamartoma PTEN (PHTS). Embora doentes com PHTS tenham um aumento superior a 200 vezes do risco de vir a desenvolver EoE e outros distúrbios gastrointestinais associados com eosinófilos, há apenas uma prevalência de 9% a 4% de distúrbios gastrointestinais eosinofílicos em doentes pediátricos com PHTS. Não há acordo sobre os mecanismos que conectam os PHTS à EoE. No entanto, a transdução de PTEN em eosinófilos reduz a sua sobrevivência e quimiotaxia.

Outras doenças hereditárias associadas à EoE incluem dermatites severas, alergias múltiplas, e o síndrome do desperdício metabólico (SAM) (11–13).

O SAM é causado por mutações homozigóticas em *Dsg-1*, que codifica a desmogleína 1. Este gene é um dos principais constituintes dos desmossomas, que ligam a superfície da célula ao citoesqueleto de queratina, ajudando a manter a integridade e função da

barreira epidérmica. O SAM é uma doença rara relatada em apenas 3 famílias consanguíneas, estudos dessas famílias têm fornecido informações sobre a patogênese da EoE já que a perda adquirida de *Dsg-1* e a disfunção da função barreira são características gerais da EoE não associada a estas síndromes (11).

A EoE surge ainda em associação com 2 outras doenças atópicas de hereditariedade mendeliana: a síndrome de hiper-IgE, autossômica dominante, resultado de mutações de perda de função no transdutor de sinal e ativador de transcrição *STAT-3*, e uma síndrome caracterizada por aumento dos níveis da triptase de mastócitos no sangue associada com às DTC (11,13,17).

Várias abordagens com o objetivo de identificar genes candidatos têm sustentado algumas variantes de risco genéticas para a EoE (11–13,18). Por exemplo, uma variante de nucleótido único (SNV) localizado na extremidade 3' da quimiocina não codificante (família CC), ligando 26 (*CCL26*) também denominada de eotaxina-3, provou estar altamente sobre-expressa no esôfago de doentes com EoE num caso-controle e numa análise de base familiar (13). A expressão da eotaxina-3 é induzida pela IL13 a nível das células do epitélio esofágico, notavelmente a perda do recetor da eotaxina-3 (*CCR3*) atenuou, num modelo experimental de EoE, o recrutamento eosinofílico esofágico (11,19). Além disso, duas variantes de codificação (*R501X* e *2282del4*) no gene que codifica a filagrina (constituente da barreira epidérmica esofágica, regulada negativamente pela IL-13 e diminuída na mucosa esofágica de doentes com EoE) associam-se a maior risco para a mesma (13). Por último, num pequeno grupo de doentes tratados com esteróides, uma variante genética no gene que codifica o promotor do fator de crescimento transformador (*TGF-β1*), foi associado com falta de resposta aos esteróides e correlacionada com o aumento de células *TGF-β1*-positivas no esôfago (11,13). A ligação genética entre a via do *TGF-β* e a EoE, identificada neste estudo, é

bastante consistente, dadas as evidências da correlação entre EoE, outros distúrbios gastrointestinais eosinofílicos, doença atópica, a DTC (nomeadamente SLD) relacionados com variantes dos recetores de TGF- $\beta$  1 e 2 (13).

Para identificar variantes de risco de doença de uma forma mais imparcial, em estudos GWAS, salienta-se um realizado em 351 doentes com EoE e 3104 controlos saudáveis tendo sido genotipados para mais de 550000 variantes comuns (11,13). No cromossoma 5q22, o *locus* do gene que codifica a TSLP demonstrou uma associação significativa com o desenvolvimento de EoE (11). Esta potente citocina promotora de linfócitos Th2 é produzida por queratinócitos e está envolvida no estabelecimento de várias doenças alérgicas. Análises da expressão da TSLP na EoE mostraram um aumento desta, bem como um efeito genotípico da sua variante mais comum, com doentes portadores do alelo de risco a expressar níveis elevados de TSLP. Além disso, os genótipos de risco de TSLP estão correlacionados com níveis aumentados de basófilos, que demonstraram ter um papel-chave na promoção da doença em ratinhos (11,13).

Outra abordagem GWAS identificou, dentro do locus do TSLP, variantes associadas a elevado risco de desenvolver EoE. Neste estudo, que avaliou mais de 700 variantes em genes derivados do epitélio e ligados à atopia, concluiu-se que as variantes do TSLP foram as mais significativamente associadas à EoE, demonstrando grande potencial para desencadear a doença quando comparados com os controlos atópicos (asma e dermatite atópica). Além disso, uma variante de codificação no gene *CRLF2*, relevante na codificação do recetor da TSLP, correlacionou-se com maior risco de EoE no sexo masculino.

Os dados apresentados suportam a conjectura de que uma regulação aberrante da via do TSLP possa ser determinante na etiopatogenia da EoE (11). Também, pela função e intervenção da TSLP nas doenças alérgicas, este mediador citocínico é salientado como

um dos genes muito provavelmente envolvidos na condução das respostas inflamatórias esofágicas da EoE (13).

Num GWAS numa amostra populacional muito alargada focalizou-se em, aproximadamente, 2.5 milhões de variantes genéticas em 736 indivíduos com EoE e 9246 controlos (sem EoE). Para além de identificar com sucesso o locus 5q22, já previamente sinalizado, esta análise estabeleceu quatro outras associações genómicas importantes. A mais forte destas estava localizada no *locus 2p23* (codificação da calpaína 14 – *CAPN14*). Destaca-se que o *CAPN14* se encontrava-se especificamente expresso no esófago, ao contrário de outros 130 tecidos analisados (11). Os níveis de mRNA para *CAPN14* e a sua atividade proteica estavam igualmente aumentados em células epiteliais do esófago incubadas com IL13. A localização deste gene ocorre num *hotspot* epigenético modificado pela IL13, e esta induz acetilação no promotor da *CAPN14*, sendo este um membro das calpaínas, subfamília clássica dos sistemas proteolíticos (para além dos sistemas proteossómico, lisossómico e das caspases). Estas proteases são dependentes do cálcio e os seus substratos incluem proteínas estruturais, moléculas sinalizadoras, fatores de transcrição, moléculas de adesão celular e mediadores de resposta alérgica como o *STAT-6* e a IL33, estando esta citocina relacionada com EoE.

Globalmente, estes dados apoiam um mecanismo duplo causador de EoE. O primeiro, tendo lugar no *locus 5q22*, leva à sensibilização alérgica induzida pelo TSLP e o segundo, localizado no *locus 2p2*, traduz-se pela ativação da protease específica do esófago, *CAPN14*. A favor deste conceito verifica-se um aumento da expressão esofágica dos genes na vizinhança das 208 sequências variantes mais associadas com a EoE. Assim, a especificidade tecidular verificada na EoE parece estar manifestada, pelo menos parcialmente, por vias patológicas específicas do esófago (11–13).

## Atopia e alergia

Doentes com EoE têm frequentemente uma história concomitante de doenças atópicas bem como história familiar.

Doenças atópicas tais como as alergias alimentares, a dermatite atópica, a rinite alérgica, a conjuntivite alérgica e a asma já foram descritas na grande maioria dos doentes com EoE (50-80%). Esta associação foi reportada tanto em adultos como em crianças (9,18). A percentagem de doentes com EoE que sofrem simultaneamente de rinite alérgica, asma e eczema varia, respetivamente em 40 a 75%, 14 a 70%, e 4 a 60% (20).

Como antes mencionado, a EoE é mais comum no sexo masculino à semelhança de outras doenças atópicas (6), não se verificando diferenças significativas ao comparar a população pediátrica e a adulta, com percentagens de 75% e 73% respetivamente. A incidência de atopia é superior em crianças (51 a 84%) do que em adultos com EoE (29 a 60%) (20). É plausível que a explicação para a maior percentagem de crianças com EoE e doenças atópicas concomitantes se deva ao fato de que a sensibilização, tanto para os alérgenos alimentares como para os inalados, tenha lugar precocemente na infância e como tal, os sintomas alérgicos possam envolver, como ocorre nalguns doentes por causas não reconhecidas e nunca de forma previsível (9).

A EoE é considerada, com frequência, uma doença mediada por antigénio (21). No campo da alergia alimentar o sucesso obtido com o recurso a medidas dietéticas revelou melhoria de cerca de 65% dos doentes, dietas essas que consistem, genericamente, na eliminação de 6 alimentos. Observou-se que 95% daqueles que foram sujeitos a uma dieta elementar o contato direto dos alimentos com a mucosa esofágica conduzia à apresentação antigénica e à formação de um infiltrado inflamatório localizado (21–23). Outros estudos revelaram ainda uma reincidência da doença aquando da reintrodução de



antigénios alimentares semelhantes aos restritos previamente (4). É também equacionado que a exposição a antigénios alimentares ao nível do intestino delgado, rico em folículos linfoides e imunologicamente ativo, possa levar a ativação imune e subsequente migração dos eosinófilos para o esófago, previamente livre destes. Esta hipótese foi avançada por um estudo recente que demonstrou um aumento da permeabilidade intestinal em doentes com EoE, reversível com recurso a corticosteroides ou modificações dietéticas (24).

Em adultos e crianças a sensibilização a antigénios alimentares é mais comum com o leite, soja, trigo, ovos e nozes. Nos adultos uma elevada sensibilização a trigo, cenoura, tomate e cebola foi também verificada (9,22,23).

O mecanismo predominante da alergia alimentar na EoE parece constituir uma reação inflamatória dependente de linfócitos T CD4<sup>+</sup> *Helper* tipo 2 (Th2), mas por processo não mediado pela IgE em muitos doentes (4,6,18,20,25). Num modelo em ratinhos com EoE, aqueles que não expressavam IgE continuavam a desenvolver inflamação esofágica e consequentes episódios de impacção alimentar (18). Outro estudo efetuado em ratinhos concluiu que a eosinofilia esofágica pode ser verificada em animais desprovidos de IgE e de linfócitos B (4).

O diagnóstico de alergia alimentar com recurso a testes cutâneos de alergia (*prick test*) ou a serologia específica de IgE não foi considerado bem-sucedido na identificação consistente e definitiva dos agentes alimentares causais, apesar da eficácia terapêutica verificada com a remoção de alimentos específicos da dieta. Contudo, testes epicutâneos de contato (*patch test*) com alimentos seletivos de uma resposta alérgico-específica mediada por linfócitos T, aumentam a probabilidade de identificar os alergénios alimentares envolvidos na EoE (18,26).

Ensaio clínicos determinaram ainda que o omalizumab, agente biológico anti-IgE, não é eficaz no tratamento da eosinofilia esofágica (27). Outra evidência de que a EoE resulta de um mecanismo independente de IgE, consiste no fato de que o procedimento terapêutico para a dessensibilização oral na alergia alimentar mediada por IgE, resulta em 2 a 10% dos doentes pouco respondedores virem a desenvolver mais tarde EoE (28). A administração concomitante de anti-IgE (omalizumab) a doentes com EoE é objeto de controversa em diferentes estudos, não se traduzindo em alguns doentes em benefício adicional (11).

Um estudo recente sustenta que a EoE pode estar associada a um aumento de IgG4, já que níveis desta foram encontrados no epitélio esofágico sendo reativos a 4 dos antigénios alimentares mais comumente associados à EoE. Foram observados depósitos granulares de IgG4, quantidades abundantes de plasmócitos que continham IgG4 e ainda níveis elevados desta no soro de doentes (26). É proposto que seja possível que a IgG4 específica para um dado alimento seja produzida localmente no esófago e que possa mesmo bloquear a IgE ao mesmo que potencia a EoE (11).

As manifestações clínicas de EoE estão associadas a uma certa sazonalidade que, por sua vez, é correlacionada com elevados níveis de aeroalergénios na atmosfera, sugerindo que estes possam desempenhar um papel na patogénese da mesma (4,20,21,25,29). A sazonalidade da EoE pode depender porém, da localização geográfica da população afetada (25). O contato dos alergénios com o epitélio respiratório, a nível nasal ou das vias respiratórias, poderá levar ao tráfico de eosinófilos para o esófago (21). Esta hipótese é suportada diretamente por um modelo em ratinhos no qual a exposição da mucosa nasal (sem contacto esofágico), conduziu à infiltração eosinofílica esofágica em animais previamente sensibilizados à ovalbumina (ovo) ou amendoim, podendo mesmo postular que a reação aos aeroalergénios constitua uma

espécie de sensibilização cruzada com alérgenos alimentares (4,25,29). Evidências indiretas sugerem que em estudos realizados em humanos no contexto de asma e rinite, a estimulação nasal ou da via respiratória distal determinou uma infiltração eosinofílica em qualquer uma das mucosas (4,21,25,29). Diferentes modelos animais demonstraram o início da EoE em resposta à instilação intranasal de aeroalérgenos como o *Aspergillus*, ou alérgenos de ácaros e barata.

Um estudo realizado com uma amostra de 236 crianças com EoE concluiu que 38% destas eram sensíveis a alérgenos *indoor*, nomeadamente ácaros e barata. Outro estudo, desta vez com uma amostra de 50 adultos identificou, em 30% dos doentes, positividade a aeroalérgenos em testes cutâneos de alergia, sendo mais frequentes os alérgenos de pólen e ácaros (9). Ao analisar tanto os testes cutâneos de alergia como os níveis de IgE específicos não foi encontrada estatisticamente uma diferença significativa entre crianças e adultos afetados no que diz respeito à sensibilização imediata a aeroalérgenos (9). O que está claro é que os doentes com EoE manifestam níveis de sensibilização mais relevantes para aeroalérgenos do que os da população geral (25).

A relação entre a EoE e a sensibilização alérgica é suportada pela associação da suscetibilidade para a EoE com 9 dos 22 locus identificados com a sensibilização alérgica. Apesar de alguns indivíduos sem atopia desenvolverem EoE, os mecanismos da inflamação alérgica parecem operar na mesma, independentemente do estímulo inicial não ser atópico (11).

### O transcriptoma da EoE

O transcriptoma da EoE inclui um conjunto de 574 genes esofágicos, cerca de 1% do genoma humano, altamente desregulados, capazes de distinguir os doentes com EoE de controlos saudáveis e ainda mais notavelmente, de doentes com esofagite independente

de eosinófilos (13). Existe uma marcada sobre-expressão do transcriptoma em doentes com EoE ativo em comparação com indivíduos sem qualquer patologia esofágica, com esofagite crónica sem eosinofilia, ou indivíduos com doença do refluxo gastro-esofágico sintomática. O transcriptoma da EoE é altamente conservado entre os doentes independentemente do sexo, idade, história de atopia ou variantes genéticas e o *CCL26* é consistentemente o gene mais altamente induzido. Os níveis de mRNA para *CCL26* em tecidos esofágicos embebidos em parafina foram propostos para distinguir a EoE da DRGE. Comparando doentes com EoE com e sem alergia concomitante revelou que a assinatura de transcrição genética é marcadamente conservada entre estes 2 grandes fenótipos de EoE. Isto demonstra que a fase efetora da doença é conservada entre indivíduos com EoE, independentemente do estímulo inflamatório. Curiosamente, uma porção significativa do transcriptoma EoE é diretamente induzido pela exposição das células epiteliais primárias esofágicas à IL13 (incluindo o *CCL26*, que é o gene mais fortemente induzido pela IL13). Os genes regulados pela IL13 no transcriptoma da EoE incluem, para além do *CCL26*, os que codificam a periostina, marcadamente induzida por IL13 e sobre-expressos na EoE, e a desmogleína 1 (*Dsg-1*), diminuída na EoE (4,11,13,18).

A periostina é uma proteína da matriz celular capaz de interagir com múltiplas moléculas da matriz extracelular e recetores da superfície celular reportada respetivamente como colagénio tipo 1 e o *Notch-1*. Encontra-se diretamente envolvida na regulação de múltiplos processos celulares incluindo a migração e adesão celular; a sua influência na metastização, na remodelação tecidual e na cicatrização de feridas tornou a periostina numa molécula muito estudada em varias doenças como a dermatite atópica e a asma. Na EoE foi observado uma indução da expressão do mRNA da periostina 47 vezes acima do limite normal, tornando-a o segundo gene mais sobre-

regulado do transcriptoma. A periostina também se encontra aumentada na EoE, primariamente localizada ao nível da lamina própria do esófago, estabelecendo os fibroblastos como a principal fonte celular de indução da periostina. Um estudo demonstrou que o TGF- $\beta$  e a IL13 induzem níveis mais elevados de periostina nos fibroblastos esofágicos do que nas células do epitélio.

Um estudo com ratinhos deficientes em periostina concluiu que esta promove respostas inflamatórias alérgicas no pulmão e no esófago por mecanismos que culminam com o aumento da adesão eosinofílica. Noutro estudo, a periostina foi capaz de induzir a expressão de TSLP em queratinócitos. Estes achados sugerem a existência de algum tipo de circuito molecular entre a TGF- $\beta$ , a periostina e o TSLP, que atuarão em conjunto para construir a fisiopatologia associada à EoE (11,13).

A *Dsg-1* é uma molécula transmembranar que pertence à família das caderinas desmossómicas, desempenha um papel essencial na manutenção da integridade epitelial através de adesão intercelular dependente do cálcio. Na EoE o mRNA da *Dsg-1* está especialmente sub-regulado na mucosa esofágica de doentes com a doença ativa. Esta redução comprovou-se advir da estimulação de células epiteliais esofágicas pela IL13. As células deficitárias em *Dsg-1* exibiram níveis mais elevados de dissociação celular, propriedades adesivas fracas e capacidade reduzida para formar uma barreira epitelial intacta. Uma mutação intrónica deste gene demonstrou uma associação sugestiva com o risco EoE (4,13,18)

O transcriptoma da EoE inclui também series de RNA não codificadoras das quais fazem parte os miRNAs e RNAs longos que regulam a transcrição e tradução (11).

### Compromisso da função de barreira

Amostras de biópsias de doentes com EoE demonstraram espaços intercelulares dilatados e compromisso da função de barreira. O *locus* do complexo de diferenciação celular epidérmico, localizado na região *1q21*, têm a mais elevada densidade de genes com a expressão alterada nos tecidos da EoE, medido na análise do transcriptoma. A maioria destes genes encontra-se sub-regulada e codifica fatores que regulam a formação de epitélio estruturado e de função barreira, como a involucrina que é uma proteína rica em prolina e a filagrina.

A filagrina é uma proteína estrutural da pele e a sua deficiência está, também, associada ao aumento da permeabilidade esofágica, tal como o estudado para alguns fenótipos de dermatite atópica em humanos ou à sensibilização atópica em modelos de ratinhos. O compromisso da função de barreira, observada nos tecidos esofágicos de doentes com EoE, pode ser explicada, em parte, pela perda da expressão da caderina desmossómica *Dsg-1*. O silenciamento da *Dsg-1* fragiliza a integridade do epitélio esofágico, induz a separação de células epiteliais e condiciona a função de barreira esofágica, independente de mudanças no nível de filagrina ou de outra caderina epitelial *major*, a *Dsg-3*. Considerando a intervenção da IL13 na sub-regulação da *Dsg-1*, propôs-se que a perda da *Dsg-1* induzida pela IL13 leve à propagação da inflamação alérgica esofágica. A perda da *Dsg-1* fornece um mecanismo pelo qual a atividade imunitária dos linfócitos Th2, induzidos por alérgenos alimentares, leva ao compromisso da função de barreira esofágica com propagação de processos inflamatórios locais (incluindo a sensibilidade ao ácido clorídrico). Estes processos inflamatórios potenciam o aumento da permeabilidade do esófago que se traduz pelo aumento da captação de antígenos e consequente recrutamento de eosinófilos, formando-se um ciclo vicioso de inflamação (4,11,18,30).

### Infiltração de células inflamatórias

Os eosinófilos definem a EoE *per se*, o diagnóstico e a resposta ao tratamento, e são essenciais ao processo de remodelação esofágica. O esôfago normal é desprovido de eosinófilos, estes derivam de precursores mieloides existentes na medula óssea e maturam em resposta à IL5, sobrevivendo na circulação por um período de 20h, sendo células preponderantemente dos tecidos, residindo nestes cerca de 2 a 14 dias. Os eosinófilos no esôfago de doentes com EoE mantêm-se em número elevado, mas a densidade absoluta ou o número em si podem flutuar ao longo do tempo. As citocinas são responsáveis pela migração dos eosinófilos para o esôfago; citocinas como a IL5, IL9 e a IL13 e as quimiocinas tais como as eotaxinas 1, 2 e 3 têm uma importância nuclear. Já no esôfago os eosinófilos podem fixar-se nos espaços intraepiteliais onde formam microabscessos, na lâmina própria e, em alguns casos, nas camadas musculares (3,4,11,21). A manipulação dos números de eosinófilos em ratinhos, através da sobre-expressão de IL5, da disrupção do gene codificador do receptor CCR3 das quimiocinas ou pela ablação de linhagens, conduziu à diminuição da remodelação esofágica, incluindo redução da hiperplasia celular epitelial e da deposição de colagénio (11).

Os eosinófilos têm uma série de grânulos que contém um núcleo cristalóide constituído pelas proteínas básicas *major 1* e *2* e por uma matriz composta por proteínas citotóxicas que incluem a proteína catiónica eosinófila (ECP), uma neurotoxina derivada dos eosinófilos (EDN) e a peroxidase dos eosinófilos (EPO). As proteínas básicas *major* aumentam diretamente a reatividade do músculo liso através da disfunção de receptores vagais muscarínicos tipo M2 e pela indução da desgranulação de mastócitos e basófilos (11,18,21). A ECP e a EDN pertencem à superfamília da ribonuclease A e têm propriedades antivirais e atividades de ribonuclease; a EDN é um ligando endógeno do receptor Toll-like tipo 2, ativa células dendríticas mieloides através da indução de uma

via de sinalização que inclui o fator de diferenciação destes recetores. A EDN fornece assim células dendríticas com a capacidade de promover respostas das células Th2, ou seja cria um sinal endógeno que prepara o sistema imunitário adaptativo por células Th2 no sentido de uma resposta imune mediada especificamente por antígeno (11,18).

Eosinófilos ativados levam também à produção de citocinas inflamatórias como a IL1, IL3, IL4, IL5, IL13, o fator estimulador de colónias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), o TGF- $\alpha$ , o TGF- $\beta$ , o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), a quimiocina CCL5 (RANTES), a proteína inflamatória do macrófago 1 $\alpha$  (*MIP-1 $\alpha$* ) e a eotaxina-1. Assim, os eosinófilos têm o potencial de modular múltiplos aspetos da resposta imune. O TGF- $\beta$  libertado por eosinófilos está correlacionado com o crescimento epitelial, fibrose e remodelação tecidual, processos associados às complicações fibroestenóticas da EoE. Os níveis de TGF- $\beta$  na EoE são facilmente indicadores de fibrose esofágica. Após exposição a bactérias, a ligandos CCR3 ou ao complemento C5a os eosinófilos libertam DNA mitocondrial fortemente pró-inflamatório, contendo as proteínas básicas *major* e as proteínas ECP e que tem atividade antimicrobiana. Os eosinófilos são igualmente capazes de causar dano através de ácidos tóxicos de peróxido de hidrogénio e ácidos hidroálicos, gerados pela EPO. A formação de cisteinil leucotrieno C4 (LT-C4) pelos eosinófilos aumenta a permeabilidade vascular e a secreção de muco para além de ser um potente estimulador da contração de musculo liso, podendo contribuir para a dismotilidade verificada no esófago com EoE (11,21).

Doentes com EoE têm uma densidade superior de células T (CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>) em comparação com o esófago normal.

De facto, a EoE é uma doença mediada por linfócitos Th2 com elevada expressão e libertação de citocinas (IL4, IL5 e IL13), com evidente expressão destas em mRNA em biópsias esofágicas. Também populações de monócitos imaturos, após exposição



antigénica no sangue periférico, podem vir a expressar esse perfil (11,21). Outra evidência importante advém de que ratinhos desprovidos de células T não desenvolvem EoE (21). Tanto citocinas IL4, IL5, IL13, como possivelmente a IL9, esta produzida por células Th9, determinam infiltrados de eosinófilos e mastócitos característicos da EoE (19,21).

Foi proposto que a expressão de eotaxina-3 pelo epitélio esofágico, de VEGF pelo endotélio e a expressão de integrinas pelo interstício sejam quimiotáteis para eosinófilos e mastócitos para o esófago, levando à ativação destes e posterior desgranulação, modulando o tecido local pelas proteínas básicas *major*, pela histamina e outros mediadores inflamatórios. Além disso, fatores de crescimento como o TGF- $\beta$  e o fator de crescimento dos fibroblastos 9 (FGF-9) são libertados pelos eosinófilos e mastócitos ativando fibroblastos quiescentes a miofibroblastos, induzindo assim hiperplasia epitelial e do músculo liso, completando desta forma o ciclo de remodelação esofágica (21).

Admite-se, também que células T natural killer (NK) podem estar envolvidas na patogénese da EoE já que os seus níveis estão aumentados nos tecidos esofágicos de doentes e esfingolípídeos derivados do leite determinem a produção pelas células NK de citocinas Th2 (11).

As células B, CD20<sup>+</sup>, estão presentes na mucosa esofágica de doentes com EoE. A presença de IgE é igualmente demonstrável sugerindo, a par com a observação de que os testes de alergia e/ou determinações séricas de IgE específicas para alimentos ou aeroalergénios são frequentemente positivos, a mudança da classe de anticorpos produzidos pela célula B para IgE ocorre em resposta a citocinas de perfil Th2 (4,6,11,21,25).

Os mastócitos estão presentes em número muito reduzido no esófago normal, localizando-se apenas na lâmina própria. Na EoE é observado um aumento da densidade de mastócitos ao nível dos tecidos conjuntivos mas também a nível intraepitelial e nas camadas musculares. Estas células, derivadas de progenitores CD34<sup>+</sup> da medula óssea veem a maturar nos tecidos. A presença de mastócitos revestidos à superfície com moléculas de IgE foi demonstrada no esófago de doentes com EoE num estudo realizado em humanos bem como em modelos animais. Estas células estão associadas a uma reação de hipersensibilidade tipo 1 na qual um alergénio após contacto com pelo menos 2 moléculas de IgE acopladas ao mastócito, conduzem à ativação, desgranulação e libertação de mediadores como a histamina, eicosanóides e citocinas. Os mastócitos podem ainda participar na remodelação esofágica através da produção de TGF- $\beta$ , que por sua vez regula a produção de tecido conjuntivo e possivelmente estimula a contractilidade do musculo liso com a consequente disfunção esofágica. Os mastócitos, ao contrário dos eosinófilos, podem ainda estar implicados na indução de espasmo do músculo liso (4,11,18,21,30).

Os basófilos representando menos de 1% da população de leucócitos circulantes, são capazes de libertar histamina quando o seu recetor, com elevada afinidade para a IgE, é ativado numa reação de hipersensibilidade do tipo 1. Uma hipótese recente parece apontar que os basófilos poderão desempenhar um papel importante em doenças alérgicas não mediadas por IgE tais como a EoE. Um estudo em ratinhos e outro em humanos parece corroborar esta hipótese, afirmando que uma subpopulação de basófilos que sobre-expressa IL4, desenvolve-se na presença de TSLP e está presente em níveis elevados na EoE. Num estudo com ratinhos tratados previamente com anticorpos anti-basófilos e anti-TSLP não vieram a desenvolver EoE. Estes estudos propõem que os

basófilos serão células importantes no modelo patogénico da EoE e que o desenvolvimento desta pode ocorrer na ausência de IgE e de IL5 (11,18,21).

### Remodelação esofágica e fibroestenose

Remodelação pode ser definida como alterações tecidulares em órgãos alvo que resultam em disfunção terminal. A remodelação é associada a alterações histológicas como a fibrose, e a angiogénese. Quando o processo de remodelação é descontrolado, nomeadamente devido a inflamação exacerbada, o resultado é nefasto para a função orgânica. Na história natural da EoE não tratada a remodelação leva à progressão da doença até à formação de estenoses esofágicas. As alterações de remodelação na EoE são observadas a nível histológico na camada epitelial e subepitelial. As modificações epiteliais incluem a hiperplasia da zona basal e o aumento do comprimento das papilas vasculares. A nível subepitelial as alterações incluem fibrose da lâmina própria, com aumento da deposição e espessura do colagénio, e aumento da vascularização. A remodelação da *muscularis* inclui a hipertrofia do músculo liso e a hiperplasia. Em conjunto, estas modificações tecidulares são os mecanismos que mais provavelmente conduzem à disfunção esofágica característica da EoE que se traduz por complicações clínicas como a disfagia, estenoses, impacção alimentar, rigidez esofágica e dismotilidade (31,32).

As células e os mediadores inflamatórios desempenham um papel na indução da remodelação esofágica. Modelos de ratinhos desprovidos de eosinófilos ou de IL5 demonstraram ter significativamente menos deposição de colagénio e de fibronectina quando comparados com ratinhos saudáveis. Ratinhos sem eosinófilos demonstraram igualmente ter uma menor hiperplasia da zona basal. Notavelmente, a redução no número de eosinófilos mesmo na presença de IL5 traduziu-se na diminuição das

estenoses, já ao nível da dismotilidade não se verificaram melhorias. A sobre-expressão de IL13 leva à formação de estenoses que não são reversíveis com a supressão da mesma. Destes resultados conclui-se que as estenoses dependem da presença de eosinófilos; as interleucinas têm diferentes efeitos consoante a presença ou não de inflamação celular; várias características da remodelação podem ser separadas e utilizar vias mecanísticas diferentes. Os eosinófilos esofágicos produzem o TGF-  $\beta$ 1, fator pró-fibrótico aumentado em doentes com EoE, capaz de estimular a produção de colagénio, fibronectina e outras proteínas da matriz extracelular. Outras moléculas pró-fibróticas incluem a CCL18 e o FGF-9, aumentadas na EoE e que serão vias de fibrose alternativas ao TGF- $\beta$ 1, estas moléculas tem também efeitos ao nível da proliferação e transformação do mesenquima epitelial. Tanto eosinófilos como mastócitos produzem TGF- $\beta$ 1 e são encontrados em pares ao nível do esófago, sendo a sua infiltração transmural; os eosinófilos produzem o fator de sobrevivência e recrutamento dos mastócitos, IL9, podendo haver um balanço entre a eosinofilia e a mastocitose na EoE. A IL13 é um regulador crucial da EoE, aumentando os níveis de IL5 e de eotaxina-3 no esófago e os seus efeitos podem ser independentes dos eosinófilos, promovem a formação de estenoses irreversíveis. Tanto a IL13 como o TGF- $\beta$ 1 aumentam os níveis de periostina que por sua vez promove a migração e aderência de eosinófilos e consequente propagação da inflamação na EoE. Na EoE ocorre angiogénese subepitelial e são observados níveis elevados de fatores pró-angiogénicos como o VEGF e a angiotensina no esófago. O aumento da vascularização facultava várias vias para o transporte de células inflamatórias para o esófago (21,31,32).

Ratinhos transgênicos que sobre-expressam IL5 e não possuem eosinófilos, continuam a manifestar uma força de contração esofágica crescente, indicando que apesar das estenoses dependerem da presença de eosinófilos a dismotilidade é devida a outras

células ou fatores inflamatórios. Ratinhos desprovidos de TSLP ou de basófilos estão protegidos contra impações alimentares, o que demonstra que a TSLP e os basófilos têm contribuído para a disfunção esofágica (4,18,21,31,32).

## **Apresentação Clínica**

### Características nas crianças versus adultos

As crianças apresentam caracteristicamente um ou mais sintomas tais como náuseas, vômitos, regurgitação, dor epigástrica ou abdominal, toracalgia, glóbus ou anorexia. Menos frequentemente surgem sintomas como insuficiência de crescimento e hematemeses. Os lactentes e crianças de mais baixas faixas etárias apresentam mais comumente dificuldades alimentares que se traduzem por engasgamento, asfixia, recusa alimentar e vômitos. A disfagia não é habitualmente verificada antes da adolescência. A avaliação de crianças em idade pré-escolar é muito dependente das informações fornecidas pelos pais e/ou cuidadores pelo que os sintomas referidos são muitas vezes inespecíficos. A frequência e a severidade dos sintomas pode variar consideravelmente entre doentes e muitas vezes não se correlaciona com o grau de eosinofilia esofágica encontrada. A presença de sintomas sistêmicos como febre ou perda de peso deverá requerer um diferencial que inclua outras doenças que não a EoE. Como já foi mencionado anteriormente, a atopia está fortemente presente em associação com a EoE, nomeadamente doenças como a asma o eczema e a rinite. A presença concomitante de alergia alimentar mediada por IgE é também frequente afetando cerca de 10 a 20% de doentes com EoE em comparação com 1 a 5% sem EoE (33).

Ao invés do que se verifica nas crianças, a manifestação mais comum nos adultos com EoE é a disfagia para sólidos. Dependendo do estudo analisado, cerca de 60 a 100% dos

doentes referem disfagia e mais de 25% dos adultos refere episódios de impacção alimentar prévia. Na anamnese do doente é importante averiguar a existência não só de dificuldade em deglutir, mas também de eventuais modificações dietéticas já empreendidas. Muitos adultos com EoE adaptam os seus hábitos alimentares ao longo do tempo de forma a minimizar a sintomatologia. O doente pode não se queixar diretamente de disfagia mas, no entanto, admite comer devagar, cortar os alimentos em pequenos pedaços, lubrificar a comida com molhos, aumentar a ingestão de líquidos à refeição, evitar tomar comprimidos ou alimentos que potenciem a sensação de dificuldade na progressão alimentar tais como a carne e o pão. Os doentes podem mesmo, num espectro mais avançado, evitar comer em locais públicos devido ao receio que tem da disfagia.

Para além da disfagia outros sintomas são observados, tais como sensação de ardor retroesternal observada em 30 a 60% dos doentes e toracalgia não cardíaca, reportada em 8 a 44% dos adultos. Outros sintomas como dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia e perda ponderal não são habitualmente associados com a EoE nos adultos. Doentes que apresentem esta sintomatologia deverão ser avaliados de forma a excluir outras patologias incluindo uma doença eosinofílica gastrointestinal mais difusa. Também as doenças atópicas são frequentemente observáveis, à semelhança do que se verifica na população pediátrica, no entanto com uma prevalência inferior. Em casos raros, a EoE pode manifestar-se por uma rutura do esófago resultante de vômitos intensos no contexto de uma impacção alimentar, o chamado síndrome de Boerhaave's (4,33,34).

O exame físico é útil em crianças para identificar padrões de crescimento normais e, em crianças e adultos para identificar doenças alérgicas eventualmente presentes. Apesar de

ser importante, à semelhança da sintomatologia, não existem marcadores físicos específicos de EoE que permitam chegar ao diagnóstico estritamente pela clínica (21).

#### Caraterísticas da endoscopia digestiva alta

Existem várias alterações estruturais esofágicas associadas com a EoE. Anéis esofágicos fixos são o achado *major*, porém anéis transitórios também ocorrem conferindo um aspeto tipo traqueia ao esófago. Estenoses podem frequentemente desenvolver-se em doentes com EoE como resultado de inflamação crónica e fibrose. Em alguns casos, o *lúmen* esofágico encontra-se difusamente estreitado, designando-se este achado de esófago de pequeno calibre; a sua confirmação endoscópica pode ser difícil recomendando-se um esofagograma baritado como método de diagnóstico preferencial. Sulcos lineares e placas brancas ou exsudatos são igualmente vistos com frequência. Edema com palidez da mucosa ou diminuição da vascularização e lacerações induzidas pela passagem do endoscópio (manifestação da friabilidade da mucosa) são achados observáveis. As características anteriores, pelo facto de terem sido descritas como parte de outras patologias, não são consideradas patognomónicas de EoE. Existem, à semelhança da semiologia clínica, diferenças nos achados endoscópicos verificados na criança e no adulto. As crianças mais frequentemente apresentam um esófago de aspeto normal ou então, são observáveis placas ou edema. Nos adultos, os anéis e as estenoses são achados mais comuns. Esta diferença apoia o conceito de que algumas manifestações são consequência da inflamação (edema, placas, sulcos), ao passo que outras são representativas da fibrose (anéis, estenoses, estreitamento) resultante de um processo de inflamação crónica.

Uma nova classificação foi validada para descrever as alterações verificadas à endoscopia e a sua severidade, no contexto de EoE. Apelida-se de score de referência

endoscópica (EREFS) e o seu acrónimo reflete os componentes do mesmo: *exsudate*-exsudatos, *rings*-anéis, *edema*-edema, *furrows*-sulcos, *strictures*-estenoses (31,33,35,36).

#### Características anátomo-histológicas

A nível histológico não se verificam diferenças substanciais entre crianças e adultos. Existe uma infiltração eosinofílica epitelial que pode ser detetada com a coloração de hematoxilina-eosina padrão. Um mínimo de 15 eosinófilos por campo de grande ampliação (HPF) necessita de estar presente para se fazer o diagnóstico, este critério permite uma certa uniformização do diagnóstico mas, não deixa de ser algo arbitrário e a complementar com a clínica. Outras alterações histopatológicas associadas com a EoE incluem desgranulação eosinofílica, microabscessos eosinofílicos, hiperplasia da camada basal com alongamento concomitante das cristas epiteliais, espaços intercelulares dilatados ou espongiase e, se o tecido subepitelial for alvo de análise, fibrose da lamina própria.

Nenhum dos achados mencionados é patognomónico de EoE e o diagnóstico não pode ser feito baseado isoladamente em evidências histológicas. As biópsias esofágicas obtidas por métodos tradicionais recolhem amostras do epitélio e raramente colhem tecidos mais profundos que a lâmina própria o que limita a caracterização da EoE à mucosa. No entanto, amostras raras de esofagectomia de doentes com EoE têm demonstrado inflamação eosinofílica transmural. Estas amostras apoiam resultados obtidos através de estudos com ecoendoscopia que relatam a presença de espessamento da parede esofágica em doentes com EoE (5,31,33,36).



### História natural

Um número crescente de estudos tem demonstrado que os sintomas primários presentes em crianças e adultos, bem como as complicações clínicas da doença são consequências da remodelação e fibroestenose esofágicas.

Não está totalmente esclarecido se anos de doença subclínica não diagnosticada e com início na infância ou inflamação crônica silenciosa precedem a apresentação da doença nos adultos ou, por outro lado, se esta população tem apenas um início tardio da doença acompanhado de mecanismos fisiopatológicos e fenotípicos diferentes. Em favor do primeiro cenário está um estudo acerca da história natural da doença no qual, 85% dos adultos que manifestavam sintomas não tratados, pelo menos durante 20 anos, apresentavam estenoses esofágicas à endoscopia digestiva (4). Seguindo esta primeira hipótese, nas crianças a inflamação eosinofílica manifestar-se-ia sob a forma de placas ou exsudatos, diminuição da vascularidade e sulcos lineares, mas sem anéis ou estenoses, com sintomas como dor, pirose e atrasos no crescimento. Nos adultos, devido à cronicidade da inflamação, verificar-se-ia a nível esofágico deposição subepitelial de colagénio, a existência de anéis, estreitamento e estenose esofágica com a disfagia como sintoma predominante. Um estudo retrospectivo numa *cohort* investigou em vários doentes quanto tempo tinha passado desde o início dos sintomas até ao diagnóstico de EoE, previamente a qualquer tratamento: verificou-se a existência de uma forte associação entre o atraso no diagnóstico e a presença de estenoses aquando do mesmo, concluindo-se que, por cada década que passava sem tratamento, o risco de desenvolver estenoses duplicava. Uma série de estudos concluíram que a EoE não resolve de forma espontânea, especificamente os achados à endoscopia e a infiltração eosinofílica persistem na ausência de tratamento. Estes dados da história natural da doença fornecem pistas importantes acerca da sua evolução, sublinhando a necessidade de tratamento

oportuno e precoce (8,34). Apesar do grande número de evidências de que a EoE seja de fato uma doença crônica, não existe nenhum registro de que a EoE possa progredir no sentido de se tornar numa doença eosinofílica gastrointestinal mais generalizada, num síndrome hipereosinofílico ou numa leucemia eosinofílica. Registos de neoplasias causadas por EoE são igualmente inexistentes no entanto o escasso *follow-up* de longa duração de doentes pode de alguma forma comprometer esta possibilidade (33).

### Diagnóstico

A EoE é a única das DEGIs que têm atualmente um conjunto de critérios de diagnóstico aceites e padronizados (**Tabela 1**). Foram publicados pela primeira vez em 2007, com atualizações em 2011 e 2013 (20).

Critérios de diagnóstico atualmente aceites (33,35,64):

- Sintomas relacionados com disfunção esofágica;
- Eosinofilia esofágica demonstrada na biópsia esofágica, caracteristicamente um valor  $\geq 15$  eosinófilos por campo de grande ampliação (HPF);
- Eosinofilia isolada à mucosa esofágica que persiste após terapêutica com fármacos Inibidores da Bomba de Protões (IBPs) após tratamento durante 8 semanas (no mínimo omeprazol 20-40mg 2id);
- Ausência de inflamação dependente de eosinófilo no restante trato gastrointestinal;
- Exclusão de causas secundárias de eosinofilia esofágica (acalásia; doença de Crohn; doença celíaca; infeções parasitárias; hipersensibilidade a drogas; vasculite; doenças do tecido conjuntivo; doença do refluxo gastro-esofágico; gastroenterite eosinofílica.

**Tabela 1**

Apesar dos critérios apresentados parecerem relativamente diretos, existem ainda um número considerável de desafios ao diagnóstico da EoE. As biópsias são essenciais para o diagnóstico, devem ser realizadas 2 a 4 com obtenção de amostras do esôfago proximal e distal, para maximizar a probabilidade de diagnóstico. Vários estudos apontam que o número de biópsias efetuadas aumenta significativamente a sensibilidade do processo, sendo esta de sensivelmente 100% ao realizarem-se 6 a 8. Biópsias do antro gástrico e/ou do duodeno são também importantes para excluir outras causas de eosinofilia em crianças e adultos com sintomas gástricos ou intestinais como acontece na GEE com envolvimento esofágico. A síndrome hipereosinofílica torna-se uma preocupação quando os níveis de eosinófilos no sangue periférico são superiores a  $1500 \times 10^9$  células/L. No diagnóstico diferencial da EoE encontra-se mais frequentemente a DRGE e a eosinofilia esofágica responsiva a IBPs (EER-IBPs).

São vários os sintomas comuns à DRGE e à EoE. A DRGE pode causar elevados níveis de infiltração eosinofílica no esôfago, o que torna a distinção particularmente difícil. A relação entre as duas pode, no entanto, ser ainda mais complexa já que existem evidências de que podem de fato coexistir no mesmo doente ou por outro lado a EoE poderá conduzir à DRGE (pelo compromisso da *clearance* do refluxo fisiológico) ou num cenário oposto (o refluxo leva a alterações da barreira epitelial com potenciação da sensibilização antigénica). Assim, apesar da presença de DRGE não preceder categoricamente o diagnóstico de EoE é importante avaliar a contribuição do refluxo na sintomatologia dos doentes com EoE (33,37).

Outra patologia que coloca muitas questões no diferencial de EoE é a EER-IBPs. Alguns doentes sob suspeita de terem EoE, sofrem uma resolução clínica e histológica completa após terapêutica com IBPs. Atualmente não é claro se a EER-IPBs é um subtipo de DRGE, uma variante de EoE ou simplesmente uma entidade totalmente

separada. Desde o primeiro relato de EER-IBPs que estudos em crianças e adultos tem demonstrado que 33 a 74% dos doentes com eosinofilia esofágica respondem a IBPs. As características clínicas, endoscópicas e histológicas da EoE e da EER-IBPs sobrepõem-se, a sua distinção por pHmetria não é possível e estão associadas à produção de citocinas e biomarcadores similares. Os IBPs reduzem a secreção de eotaxina 3 (CCL26) e parecem restaurar a função de barreira da mucosa esofágica. A EER-IBPs não foi, para já, associada com uma causa antigénica ou imunológica, todavia, um seguimento cuidado a longo prazo destes doentes é importante para esclarecer este aspeto (33,38–40).

O desenvolvimento de métodos menos invasivos de diagnóstico de EoE é uma área de investigação em crescimento. *Scores* de sintomas e modelos preditivos tem sido propostos, embora sem validação. Técnicas como a imagiologia de banda estreita, microscopia confocal e a endoscopia de cápsula presa tem sido propostos, mas a maioria ainda se encontra em fase experimental. A cintigrafia nuclear e a tomografia de emissão de positrões poderão revelar-se úteis ao diagnóstico. A sonda de imagiologia luminal funcional, com eventual utilização para medição da distensibilidade e calibre esofágicos com maior precisão do que a endoscopia, tem permitido compreender as alterações biomecânicas que ocorrem no esófago de doentes com EoE em consequência da remodelação. Diminuição da *compliance* esofágica, objetivada pela sonda luminal funcional, está associada a um maior risco de impacção alimentar o que confere a esta técnica a vantagem de poder avaliar os resultados da terapêutica instituída. O fio teste esofágico e a citoesponja são métodos de diagnóstico novos e sob investigação (4,33,35,41).

Biomarcadores de doença estão igualmente a ser investigados. Alguns estudos afirmam que técnicas de coloração aplicadas em amostras de biópsia e específicas para grânulos

esofágicos, mastócitos ou citocinas podem ajudar a identificar esôfagos doentes. Biomarcadores no sangue e amostras fecais têm sido propostos, no entanto, sem grande aplicabilidade prática clínica com a exceção para o doseamento da ECP.

Apesar de estar estabelecida como biomarcador para algumas doenças atópicas, a aplicabilidade da ECP na EoE não havia sido testada. Num estudo conduzido por Chehade *et. al* observaram-se níveis aumentados de ECP no soro de doentes com EoE quando comparados com controlos saudáveis, na ausência de eosinofilia periférica. Um outro estudo de Sánchez *et.al* demonstra uma correlação significativa entre a eosinofilia periférica e a ECP no soro, mas a mesma correlação já não se verifica quando são usadas as contagens de eosinófilos de biópsias esofágicas. Este aspeto é fundamental porque demonstra que um aumento nos níveis de ECP não é diretamente relacionado com a atividade da EoE, mas é provavelmente causado por concomitantes doenças atópicas tal como concluíram Sánchez *et.al*. . No entanto, a nível local a ECP pode ser útil, como demonstra Furuta *et.al* num estudo em que, através do uso do teste do fio esofágico, são encontrados elevados níveis de ECP intraluminais em doentes com EoE ativa comparativamente a doentes com EoE inativa ou com DRGE. A determinação de produtos de granulação a nível local pode assim ser um biomarcador na monitorização da doença, embora com a condicionante de ser um método pouco sensível (41–43).

Uma nova técnica de diagnóstico envolve a análise dos padrões de expressão genética em tecidos esofágicos de doentes com suspeita de EoE (17,33). A descrição do transcriptoma da EoE foi um avanço significativo, na medida em que permite sinalizar os doentes com EoE com elevada sensibilidade e especificidade e talvez passe a ser no futuro, ao invés da clínico-patologia, o método de diagnóstico de eleição (13,33,42).

## **Tratamento**

Os pontos essenciais da terapêutica da EoE incluem a melhoria da sintomatologia e redução da inflamação eosinofílica do esôfago. A resolução completa dos sintomas e da patologia é o objetivo final ideal, no entanto, é aceitável e mais realista a redução moderada das queixas e das anomalias histológicas. Os sintomas são um importante parâmetro de resposta na EoE, mas não podem ser utilizados isoladamente como um determinante de atividade da doença e da resposta à terapia, uma vez que fatores dietéticos e de estilo de vida podem mascarar os sintomas, e que as estenoses do esôfago podem não responder ao tratamento médico. Uma das principais dificuldades no desenvolvimento do tratamento para a EoE é que, poucos estudos examinam o gradiente quanto ao valor de redução de eosinófilos para prevenir ou reverter lesões esofágicas. Assim, os objetivos do tratamento variam consideravelmente na literatura, com investigadores a variar no número limite de eosinófilos por campo de grande ampliação (HPF) que determinam uma resposta completa à terapia. Por exemplo, números histológicos têm variado de 0-1 eosinófilos/HPF para 0-6 eosinófilos/HPF, uma diminuição de mais de 90% dos eosinófilos, e têm ainda sido combinados com outros parâmetros histológicos tais como a hiperplasia da zona basal.

Em vários ensaios clínicos, o conceito de uma resposta histológica parcial também é usado e tem igualmente definições variáveis. Ao passo que a maioria dos investigadores analisa o número de eosinófilos tendo em conta o pico verificado, alguns relatam a contagem média, embora estas duas medidas sejam obviamente correlacionadas. Estipular quais os objetivos da terapêutica, no que diz respeito à sintomatologia é também uma tarefa complexa já que a clínica é inespecífica e pode ser minimizada com recurso a alterações dietéticas. Diversos ensaios clínicos randomizados com avaliação do budesonido, fluticasona, ou prednisolona demonstraram que existe uma correlação

geral na resposta histológica e sintomatológica a estes. No entanto, existem outros estudos a avaliar a resposta a outros agentes terapêuticos em que esta correlação já não se verifica. Sistemas de pontuação para a EoE foram desenvolvidos, mas não foram validados para uso como medida de resultados terapêuticos até ao momento. Estes sistemas divergem largamente na correlação com os níveis de eosinófilos. A definição de metas para o tratamento da EoE, baseadas em evidência é uma área de pesquisa ativa que irá com certeza impulsionar futuras recomendações. Existem atualmente três grandes abordagens à terapêutica, os 3 Ds: drogas, dieta e dilatação endoscópica (4,33,35,44).

### Fármacos

Os corticoesteróides são os únicos fármacos que deram provas de melhorar a clínica e a histologia da EoE e são um pilar da terapêutica em adultos e crianças. Já foi demonstrado que reduzem a fibrose tecidual e a remodelação esofágica (45).

Um corticosteroide sistémico como a prednisolona pode ser útil para tratar a EoE se os esteróides tópicos não forem eficazes ou se os doentes necessitarem de alívio rápido dos sintomas.

Doentes sem melhoria clínica e histológica após terapêutica com esteróides tópicos podem beneficiar de uma maior dose ou duração da terapêutica, do uso de corticoesteróides sistémicos, de restrição alimentar ou dilatação esofágica (45,46).

Há poucos dados a apoiar o uso de estabilizadores de mastócitos ou antagonistas de leucotrienos. Os agentes biológicos e os imunomoduladores permanecem em estudo.

### **Corticosteróides tópicos**

Os corticoesteróides tópicos foram usados pela primeira vez como agente terapêutico da EoE em 1998 e desde então o pilar da terapêutica. A fluticasona é um fármaco de

primeira linha usado sob a forma de inalador com dose calibrada. Para uma administração correta o doente deve pulverizar o inalador na cavidade oral com os lábios comprimidos enquanto sustêm a respiração, devendo posteriormente deglutir o fármaco. Após a administração, os doentes devem evitar comer ou beber durante cerca de 30-60 minutos, permitindo assim um contato ótimo do fármaco com a mucosa esofágica. A fluticasona foi o primeiro esteroide tópico usado num ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, no qual os investigadores comprovaram que quando administrado na dose diária de 880µg levava a resolução histológica completa ( $\leq 1$  eosinófilo por HPF) em 50% dos doentes estudados; um benefício claro em comparação com o placebo que levou à resolução completa em 9% dos estudados. Outros estudos se seguiram, nos quais diferentes doses foram testadas (45). Os resultados de dois ensaios recentes indicam que uma dosagem inicial de 1760µg/dia poderá ser a ideal para todos os grupos etários (33).

O budesonido é outro esteróide tópico estudado em múltiplos ensaios na população adulta e pediátrica. Este fármaco é administrado sob a forma de pasta misturada com sucralose, denominada de budesonido oral viscoso. Foram levados a cabo dois ensaios randomizados a comparar o budesonido com placebo em crianças, um de budesonido nebulizado engolido em adultos versus placebo e ainda outro ensaio a comparar o budesonido oral viscoso com o nebulizado engolido. Todos os ensaios demonstraram grande eficácia do budesonido na diminuição ou normalização do número de eosinófilos. A superioridade do budesonido oral viscoso foi demonstrada numa meta-análise recente, na qual este fármaco manifestou maior eficácia do que qualquer outro disponível no tratamento de curta duração da EoE. A dosagem usual de budesonido vai de 1mg/dia em crianças a 2mg/dia em adultos. Quando é usada a solução viscosa são



necessários 3 a 5 g de sucralose por 2ml de solução aquosa para obter a consistência adequada (33,45–47).

No último ano três meta-análises sumariaram a evidência obtida em 7 ensaios randomizados, comprovando a eficácia dos corticosteróides tópicos na indução da remissão da EoE. Tanto o budesonido como a fluticasona demonstraram ser superiores ao placebo na redução da infiltração de eosinófilos na mucosa esofágica, verificando-se o mesmo no alívio sintomático. Foi verificada uma tendência mais favorável do budesonido viscoso comparativamente à fluticasona. De notar que, os corticosteróides tópicos não foram superiores aos IBPs ao nível da remissão histológica ou melhoria clínica em duas das meta-análises referidas. Evidências de que os corticosteróides terão capacidade de manter a remissão da EoE a longo prazo são escassas, apenas um ensaio randomizado demonstrou que o budesonido em baixas doses é mais eficaz que o placebo na manutenção da remissão histológica e clínica (47).

Nenhum estudo demonstrou supressão do eixo adrenal após 8 a 12 semanas de duração do tratamento com corticosteróides tópicos, e complicações causadas pelos mesmos são raramente observadas. No entanto, não existem estudos de seguimento a longo prazo. A candidíase oral é incomum, todavia candidíase esofágica foi identificada no seguimento endoscópico em 15 a 20% dos doentes; esofagite herpética já foi igualmente assinalada como possível complicação causada por estes agentes (33).

### **Corticosteróides sistémicos**

Corticosteróides sistémicos como a prednisolona ou a metilprednisolona são extremamente eficazes na redução rápida da eosinofilia esofágica e sintomatologia. No entanto, após o *terminus* da terapêutica os sintomas e a eosinofilia recidivam rapidamente. Existe apenas um estudo randomizado sobre a utilização de prednisolona

para o tratamento de EoE em crianças que a compara com a fluticasona tópica. Embora os resultados sejam semelhantes entre os dois agentes, a prednisolona levou a uma melhoria histológica mais completa, bem como a mais reações adversas (40% dos doentes estudados). Devido ao maior potencial para a ocorrência de efeitos secundários, a prednisolona é normalmente reservada para doentes em que os corticoesteróides tópicos não são eficazes ou em que os doentes necessitam de uma rápida melhoria dos sintomas (35,48–50).

### **Outros agentes farmacológicos**

Se um doente não responde a um esteróide tópico ou sistémico após aumento da dose ou um curso mais longo de tratamento, um tratamento não-farmacológico tal como eliminação de determinados alimentos da dieta ou dilatação endoscópica são recomendados. Uma série de outros agentes foram estudados de forma algo limitada na EoE mas a sua eficácia não está estabelecida, e não são recomendados para uso.

Não existem estudos controlados envolvendo os antagonistas dos **recetores de leucotrienos** em doentes com EoE. Num ensaio que envolveu adultos tratados com doses elevadas de montelucaste, houve resposta sintomática mas não histológica em 12 doentes. Num outro ensaio clínico com 11 doentes adultos, o montelucaste não foi eficaz na manutenção de uma remissão induzida por esteróides.

Embora os **inibidores de mastócitos** tenham um lugar teórico no tratamento da EoE, não há ensaios controlados que avaliem esta alternativa terapêutica. Um estudo utilizou o cromoglicato durante 4 semanas em 14 crianças, estas não sofreram qualquer melhoria, sintomática ou histológica.

A interleucina-5 (IL-5), uma citocina fundamental na fisiologia dos eosinófilos, é um alvo atrativo e potencial para terapêuticas anti-eosinófilicas. Os anticorpos contra a IL-5 são **agentes biológicos monoclonais** já estudados.

O reslizumab, outro anticorpo anti-IL5, foi testado num ensaio randomizado em crianças e adultos demonstrando reduzir significativamente (67%) a eosinofilia esofágica em doentes com EoE e sem efeitos secundários graves. No entanto, apesar dos bons resultados a resposta sintomática não foi superior à observada no grupo placebo. Novos estudos são necessários para determinar o eventual benefício do reslizumab em subgrupo de doentes (47,51).

O mepolizumab é um exemplo de anticorpo contra a IL5 que foi utilizada em dois ensaios clínicos, um em crianças e outro em adultos. Em ambos, esta droga reduziu a contagem de eosinófilos na maioria dos doentes, mas a resolução histológica completa ocorreu em apenas uma pequena percentagem destes. No ensaio com adultos, não houve alteração significativa na sintomatologia o que pode ser justificado pelo fato do mepolizumab não afetar os mastócitos da mucosa (51).

O Omalizumab, um anticorpo anti-IgE, não foi eficaz na EoE num estudo efetuado em adultos, quando comparado com o placebo. Apesar o grande interesse nos agentes biológicos, nenhum é recomendado para o tratamento da EoE (33,45).

Foram publicados recentemente os resultados do primeiro ensaio randomizado sobre a eficácia do anticorpo monoclonal anti-IL13 (QAX576) em 48 adultos com EoE. O fármaco falhou ao não cumprir a primeira meta terapêutica proposta, pois não reduziu a infiltração eosinofílica em mais de 75% comparativamente ao placebo e ainda foi incapaz de induzir uma melhoria clínica significativa. Apesar dos resultados insatisfatórios, o QAX576 mostrou induzir alterações revelantes ao nível do transcriptoma da EoE, incluindo nos genes relacionados com a eotaxina-3, a periostina e

a permeabilização da barreira epitelial a mastócitos. O efeito persistiu durante seis meses após o fim do tratamento (47).

O infliximab, anticorpo monoclonal anti o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), revelou-se ineficaz na EoE numa série *open-label* de doentes com a patologia (47).

Os imunomoduladores como a azatioprina ou o 6-mercaptopurina parecem surtir efeito terapêutico na EoE, no entanto a retirada dos mesmos leva à recorrência da doença. O uso destes não é recomendado e a sua potencial toxicidade requer investigação (45).

### Dieta

A restrição alimentar pode ser considerada como terapêutica inicial em adultos e crianças com EoE. A decisão de usar uma abordagem dietética específica (elementar, empírica, ou dieta de eliminação alvo) deve ser adaptada às necessidades individuais do doente e aos recursos disponíveis. A melhoria clínica e endoscopia com biopsia esofágica devem ser usadas para avaliar a resposta ao tratamento dietético, quando alguns alimentos estão a ser eliminados ou reintroduzidos na dieta do doente. Os gastroenterologistas devem considerar a parceria com um alergologista para identificar e tratar doenças atópicas extra-esofágicas, auxiliar no tratamento da EoE, para orientar e monitorizar as dietas restritivas. Três estratégias de terapia dietética têm vindo a ser desenvolvidas. A primeira é a eliminação total de todos os alérgenos alimentares com fórmula elementar à base de aminoácidos. A segunda é uma dieta de eliminação de alimentos-alvos guiada por testes de alergia, normalmente testes de sensibilidade cutânea ou de contacto. O terceiro é empírico e consiste na eliminação de seis alimentos da dieta, nomeadamente os seis alimentos mais associados com a EoE: soja, ovo, leite, trigo, nozes e mariscos. Todas as três abordagens têm demonstrado resolução sintomática e histológica em doentes pediátricos em estudos não controlados. A duração

do tratamento é geralmente de 4 - 8 semanas, seguido por um período de reintrodução uma vez que tenha sido conseguida a remissão. Como a eliminação da dieta e a identificação de alérgenos alimentares é exaustiva, cara e demorada, a decisão de prosseguir com esta estratégia deve ser individualizada. Enquanto a fórmula elementar demonstrou ser a abordagem dietética mais eficaz (95% - 98% de resolução dos sintomas e histologia dentro de 4 semanas), existem algumas limitações práticas para esta abordagem. Fórmulas elementares são caras, muitas vezes exigem a colocação de tubos de alimentação para administração fórmula, e podem afetar a qualidade de vida do doente. A dieta de eliminação de seis alimentos foi desenvolvida por Kagalwalla *et al.* que relataram resolução sintomática e histológica em 74% dos doentes num estudo coorte com doentes pediátricos. A eliminação de alimentos não foi tão amplamente estudada em adultos. Simon *et al.* tentaram uma dieta de eliminação específica baseada na sensibilização de IgE ao centeio e trigo num pequeno subgrupo de doentes e não obteve evidências de resposta histológica ou sintomática. Gonsalves *et al.* conduziram um estudo prospetivo com uma dieta de eliminação de seis alimentos em 50 doentes adultos com a duração de seis semanas. No geral, 64% dos pacientes tiveram contagem de eosinófilos máxima  $\leq 5$  eosinófilos / HPF e 70% tinham contagem de eosinófilos máxima de  $\leq 10$  eos. / HPF. A melhoria dos sintomas foi comprovada em 94% dos doentes à semelhança das características endoscópicas. No período de reintrodução alimentar o trigo (60%) e o leite (50%) foram identificados como os propulsores mais comuns de EoE.

Peterson *et al.* realizaram um pequeno estudo com a fórmula elementar em 21 adultos e foi observado que 48% tinham  $<8$  eos. / HPF após 4 semanas de tratamento. A falta de aderência à fórmula elementar poderá explicar a menor taxa de resposta, quando comparado com os dados dos estudos pediátricos anteriores.

Lucendo *et al.* estudaram 64 doentes que completaram uma dieta com a eliminação do trigo, milho, leite, ovos, nozes / amendoins, legumes, peixe/marisco, arroz e soja; 73% dos doentes obtiveram uma contagem de eosinófilos <5 eos /HPF. O objetivo da terapia dietética é, não só indução da remissão clínica e histológica mas, mais igualmente a conseguir a manutenção da mesma através da eliminação de um indutor alimentar específico.

Para as crianças, a manutenção do crescimento e desenvolvimento normal com uma dieta completa a nível nutricional é extremamente importante. Os doentes podem preferir o tratamento com terapia dietética como uma alternativa à terapia farmacológica crónica se estiverem motivados e dispostos a eliminar os alimentos da sua dieta. O início do tratamento dietético começa com uma consulta com um nutricionista familiarizado com alergia alimentar e distúrbios eosinofílicos gastrointestinais. O nutricionista deve instruir os doentes a manter um diário alimentar desde a implementação do novo regime alimentar para assim avaliar possíveis fontes de contaminação. O envolvimento do nutricionista é especialmente importante se a terapia dietética for a da fórmula elementar, a fim de certificar-se de que a ingestão calórica adequada está a ser cumprida e para avaliar potenciais desequilíbrios eletrolíticos ou de micronutrientes. Após a remoção de alergénios, a reintrodução de alimentos é uma etapa necessária para determinar os indutores específicos da EoE. Porém é requerida enorme diferenciação e experiência clínica para iniciar um processo de reintrodução. A decisão de que alimento(s) adicionar é muitas vezes feita numa colaboração entre o doente, familiares e médicos. Alguns estudos recomendam que um alimento ou grupo alimentar deve ser introduzido a cada 4-6 semanas, com a observação de sintomas clínicos e realização de uma endoscopia subsequente, se não ocorrerem quaisquer alterações nos

sintomas; outros estudos testaram a reintrodução de combinações de alimentos (23,33,35,52,53).

### Estudo alergológico

São três os principais tipos de testes utilizados: testes cutâneos por picada a alimentos ou frações alergénicas, imunoensaios para determinação de IgEs específicas séricas; e teste epicutâneo de contato. Atualmente, a melhor abordagem para empregar estas modalidades em doentes com EoE não foi ainda determinada e nenhuma modalidade tem sido universalmente adotada. Dados de apoio a testes de alergia e consequente eliminação alvo existem em crianças apenas em alguns centros e o teste cutâneo foi apenas preditivo em 13% na identificação de alergénios alimentares em adultos. As razões para isso incluem variabilidade na seleção dos doentes para inserir nos ensaios, os alergénios testados, e diferenças técnicas. Estudos multicêntricos futuros focados na normalização e validação destes testes são necessários. O alergologista desempenha um papel muito importante no tratamento dos doentes com EoE incluindo na identificação, tratamento e avaliação dos testes de alergia bem como a avaliação de doenças alérgicas causadoras de comorbilidades relevantes tais como a dermatite atópica, asma, e rinite / conjuntivite alérgica (25).

### Estudo endoscópico

A dilatação do esófago, de forma conservadora, pode ser utilizada como uma terapia eficaz em doentes sintomáticos com estenoses que persistem apesar da terapêutica médica ou dietética e, inicialmente, em doentes com estenoses severas e sintomáticas. Os doentes devem ser bem informados sobre os riscos da dilatação esofágica que incluem dor torácica pós-dilatação, o que ocorre em até 75% dos doentes, sangramento

e perfuração do esófago. As complicações anatómicas da EoE incluem estenoses focais do esófago e esófago de pequeno calibre. A dilatação do esófago é um tratamento eficaz para as complicações anteriormente descritas e foi uma das primeiras terapias usadas em doentes adultos com EoE, vários estudos relatam alívio da disfagia na maioria dos doentes. Além disso, a duração da resposta à dilatação foi, em média, de mais de um ano. A aceitação desta terapêutica é elevada e uma análise pós-dilatação revelou que todos os doentes estariam dispostos a sofrer dilatações repetidas conforme o necessário. Em geral, é preferível reservar a dilatação para segundo plano, até que os efeitos da terapêutica farmacológica ou dietética sejam avaliados. No entanto, se numa endoscopia inicial for encontrado um estreitamento crítico ou, se for encontrada uma impacção alimentar, a dilatação pode e deve ser realizada em primeiro lugar (3,4,33,35,54).

#### GASTROENTERITE , GASTRITE E COLITE EOSINOFÍLICA

A GEE, a GE e a CE são um grupo de doenças raras caracterizadas pela infiltração eosinofílica limitada às porções do trato gastrointestinal que as nomeiam. A GEE é caracterizada pelo envolvimento de múltiplas localizações ao passo que a GE e a CE afetam apenas o estômago ou o cólon, respetivamente. A enterite eosinofílica está pouco documentada já que as biópsias ao intestino delgado são raramente obtidas. O diagnóstico é obtido com base em critérios clinico-patológicos. Os processos inflamatórios na base destas patologias parecem ser similares, não se sabendo ainda se se tratam de diferentes doenças ou apenas o espectro de uma mesma condição patológica (18,55).



## GASTROENTERITE EOSINOFÍLICA

### **Definição**

A GEE é caracterizada pela existência de infiltração eosinofílica densa em múltiplas localizações cuja variedade se traduz por diferentes manifestações clínicas. Inicialmente descrita em 1937 por Kaijser, o interesse nesta patologia rara tem vindo a aumentar nos últimos anos. Apesar de ser menos frequente que a EoE, partilha várias características com a mesma (18,56,57).

### **Epidemiologia**

A GEE pode ocorrer em todas as várias faixas etárias, mas é mais comum entre a terceira e a quinta décadas de vida. Uma ligeira predominância para o sexo masculino foi registada, no entanto um subtipo de localização serosa é caracteristicamente encontrado em mulheres com mais de 40 anos de idade (18,57). A incidência da GEE é calculada em cerca de 1 a 30 doentes/ 100.000, mas estes dados podem estar subestimados (18).

### **Patogénese**

Várias semelhanças entre a GEE e a EoE sugerem que estas possam partilhar uma patogénese comum. A inflamação eosinofílica no tecido, a coexistência de uma doença alérgica, eosinofilia periférica e polisensibilização a alérgenos alimentares estão também presentes. A EoE responde a terapêuticas dietéticas de restrição alimentar e vários estudos alegam que pelo menos uma subpopulação de GEE responda também a esta estratégia. A terapêutica com corticoides corrobora a hipótese de que a GEE seja mediada por uma reação de hipersensibilidade. Um estudo levado a cabo na clínica

Mayo demonstrou que 50% dos doentes com GEE tinham nos seus antecedentes historia de doença atópica e alérgica como a asma, rinite e eczema. A hipereosinofilia periférica e a elevação serológica da IgE são achados comuns mas não universais e patognomónicos. O dano à parede intestinal é causado pela infiltração eosinofílica e desgranulação. Os eosinófilos encontram-se normalmente presentes na lamina própria ao nível da mucosa gastro-intestinal como parte integrante do mecanismo de defesa, no entanto o seu achado em tecidos mais profundos é quase sempre patológico. Na GEE as citocinas IL3, IL5 e o GM-CSF poderão ser responsáveis pelo recrutamento e ativação dos eosinófilos e, conseqüentemente, pelo desencadear da patologia. A intervenção da IL5 na indução da eosinofilia periférica foi estabelecido através do uso de fármacos monoclonais anti-IL5, que reduziram potencialmente a eosinofilia na GEE. A GEE está, pois, associada a resposta mediada por linfócitos Th2 produtores de IL5 em resposta a alimentos, estabelecendo-se a ligação entre a resposta linfocitária e a eosinofilia periférica induzida por IL5. Um estudo recente definiu que o estabelecimento de um fenótipo de linfócitos Th2/IL5<sup>+</sup> requiere múltipla re-exposição a alérgenos alimentares. Adicionalmente a eotaxina demonstrou ter um papel na regulação dos eosinófilos residentes na lâmina própria do estômago e do intestino delgado. As diferenças na localização da doença entre a EoE e a GEE podem ser justificadas por alterações locais favorecedoras da inflamação; a EoE pode ser influenciada por grandes quantidades de aeroalérgenos deglutidos e causadores de impacção esofágica ou pelo refluxo gastro-esofágico, em alternativa poderão existir fatores ou recetores de *homing* e de atratividade celular específicos que favoreçam uma ou outra localização de doença (57,58).

## **Apresentação Clínica**

A apresentação clínica da GEE varia em larga medida consoante a extensão, localização e profundidade da infiltração eosinofílica tecidual. Uma classificação proposta em 1970 por Klein *et al.* serviu de mote para a realização de vários estudos que estabeleceram uma classificação da GEE baseada nestas premissas. Assim o subtipo com envolvimento da mucosa, forma de apresentação mais comum em até 80%, é caracterizado pelo envolvimento da mucosa e da submucosa; os sintomas incluem dor abdominal, diarreia, perda de peso, sintomas de mal-absorção que incluem deficiência de ferro e enteropatias perdedoras de proteína. O subtipo envolvendo a *muscularis* afeta cerca de 12 a 30% dos doentes, observando-se espessamento da parede digestiva e sintomas obstrutivos típicos, pelo que o estômago e o duodeno são os segmentos mais afetados. Por último, o subtipo envolvendo a serosa é a representação mais rara, cerca de 12,5 a 39% dos casos, e a inflamação afeta todas as camadas do intestino até à serosa causando o aparecimento de ascite eosinofílica.

Esta ascite é caracterizada por uma contagem de leucócitos de pelo menos 10%, existindo relatos de 80%. A perfuração intestinal pode ser uma complicação na sequência de infiltração transmural, não reconhecida na classificação de Klein. Outras complicações como colangite, pancreatite, esplenite eosinofílica, apendicite aguda e ulcera gigante refratária são igualmente mencionados na literatura (56–58).

## **Diagnóstico**

Atualmente não existe um consenso relativamente aos critérios de diagnóstico da GEE. O diagnóstico é baseado na presença de sintomas gastrointestinais; acompanhados de infiltração eosinofílica do trato gastrointestinal, na ausência de outras causas de eosinofilia. O número de eosinófilos necessário para o diagnóstico é também um critério

em discussão. Quando a GEE é ponderada clinicamente, o diagnóstico terá de ser, obrigatoriamente, confirmado por colonoscopia e EDA, que revelam a presença de eosinófilos em uma ou mais localizações no trato gastro-intestinal. As características histológicas, baseadas no estudo de controlos saudáveis, estabeleceu o pico de eosinófilos para o diagnóstico de 30/HPF no estomago ou cólon e de 50/HPF no duodeno e íleo. As biópsias efetuadas na endoscopia devem ser de 5 a 6 locais diferentes por órgão afetado. A maioria dos achados endoscópicos são inespecíficos, a presença de eritema, úlceras, zonas friáveis ou nodulares podem ocorrer. Por vezes a inflamação traduz-se na perda de vilosidades intestinais, envolvimento de múltiplas camadas, edema submucoso e fibrose. A associação com eosinofilia periférica moderada (<1500 mm<sup>3</sup>/ml) a grave (>1500 mm<sup>3</sup>/ml) pode ser encontrada, mas nesta última deve ser excluído o síndrome hipereosinofílico.

Uma história clinica detalhada e cuidada com recolha dos hábitos medicamentosos e história de viagens a áreas endémicas em parasitoses deve ser levada a cabo para ajudar a excluir causas secundárias. No diagnóstico diferencial da GEE encontram-se doenças como as parasitoses, alergias farmacológicas, doenças inflamatórias intestinais, doenças autoimunes e neoplasias como os linfomas e as leucemias. Técnicas imagiológicas como a tomografia axial computadorizada podem auxiliar no diagnóstico, no entanto, na maioria dos casos as alterações observadas são inespecíficas (18,57,58).

## **Tratamento**

Ao contrário da EoE, a GEE é frequentemente de difícil controlo, com até 65% dos doentes a não responder ou a responder parcialmente a qualquer tratamento, inclusive aos corticosteróides orais. Mesmo os doentes que respondem à terapêutica necessitam de múltiplas terapias para manter a doença sob controlo. Os esteroídes orais constituem

a terapêutica com maior eficácia a curto e longo prazo. O uso de budesonido tópico em cápsula obteve algum sucesso esporádico. Doentes com doença predominantemente no ílio podem usar cápsulas de budesonido de libertação controlada, e com mínimo efeito gástrico. Alguns relatos de casos alegam que os IBPs e os estabilizadores dos mastócitos são eficazes no tratamento da GEE. Alguns estudos comprovaram igualmente a eficácia da terapêutica dietética de restrição e da elementar, como tal, testes cutâneos a alimentos deverão orientar a dieta (57).

## GASTRITE EOSINOFÍLICA

### **Definição**

A GE é uma doença crónica, definida a nível clinico-patológico, com evidência histológica de eosinofilia gástrica específica e sintomas. À semelhança da EoE e da GEE, a GE é caracterizada pela existência de inflamação eosinofílica, eosinofilia periférica, coexistência de doenças alérgicas e sensibilização a múltiplos alérgenos alimentares (18,59).

### **Epidemiologia**

A GE é uma patologia rara e pouco estudada, pensa-se que afete cerca de 0,02 a 0,03% da população, é mais prevalente em adultos embora também seja diagnosticada em crianças. Verifica-se uma prevalência superior no sexo masculino (18).

### **Patogénese**

Apesar de pouco ser ainda conhecido acerca da patogénese da GE, linfócitos T periféricos de doentes secretam níveis elevados de IL4 e IL5 mas menores de interferão-

$\gamma$  (INF- $\gamma$ ), os níveis de mRNA de IL5 estão também aumentados em doentes com GE em comparação com controlos saudáveis. Linfócitos T *FoxP3*<sup>+</sup>, mastócitos e células proliferativas estão também aumentadas. Caldwell *et.al* sustentam que raramente a GE é uma doença isolada, aliás 87% dos doentes neste estudo tinham uma inflamação eosinofílica coexistente numa porção distinta do trato gastro-intestinal, sendo o esófago a localização secundária mais frequente (55). Evidências de que os doentes respondem a terapêuticas dietética semelhantes às usadas para a EoE, ajudam a estabelecer a GE como uma alergia alimentar aparentemente mediada por linfócitos Th2 e associada a elevação das citocinas IL5 e IL13.

Através da análise de perfis de transcrições génicas, Caldwell *et. al* concluiu que a GE é uma doença sistémica associada a elevados níveis de eosinofilia mediada por Th2 no sangue periférico e no trato gastrointestinal, com um transcriptoma conservado. Apenas 7% dos doentes com GE tinham um transcriptoma sobreponível à EoE. Na GE verificou-se a sobre-expressão de IL4, IL5, IL13, IL17, CCL26 e transcrições específicas dos mastócitos bem como diminuição da IL33. Globalmente o transcriptoma da GE é em 90% divergente da EoE, o que reforça a hipótese da GE ser uma doença individualizada e fornecendo uma análise racional para intervenções terapêuticas partilhadas e individualizadas (18,55).

### **Apresentação clínica**

Os sintomas de GE variam consoante a doença afete só o estomago ou também o duodeno. O envolvimento do trato gástrico ou duodenal pode estar associado com dor e distensão abdominal. Doentes com inflamação gástrica sofrem de náuseas, vómitos e saciedade precoce ao passo que os que tem inflamação duodenal associada tem sintomas ligados à mal-absorção e enteropatias perdedoras de proteína. A inflamação simultânea

é muito frequente. Se os eosinófilos atingem a camada muscular pode ocorrer obstrução a nível duodenal ou perfuração gástrica ou duodenal. O envolvimento da subserosa é associado com ascite eosinofílica. A GE pode apresentar-se com outras manifestações tais como úlceras gástricas que não respondem a IBPs. A ocorrência de estenoses foi também reportada se bem que numa percentagem de 5 a 10%, bem inferior à registada para a EoE (18).

### **Diagnóstico**

O diagnóstico de GE é proposto quando existem sintomas sugestivos associados com uma biópsia positiva para inflamação eosinofílica. As biópsias, à semelhança do que já foi mencionado para a EoE e para GEE, devem ser em número de 5 ou 6 em diferentes localizações por cada segmento. A aparência macroscópica das amostras de biópsia ou dos tecidos à endoscopia pode ser perfeitamente normal. Os eosinófilos encontrados nos fluidos ascíticos podem igualmente diagnosticar GE. O diagnóstico de GE é de exclusão, existem várias patologias no diferencial de GE nomeadamente a gastrite associada a infeção por *Helicobacter pylori*, por *Anisakis spp.* ou *Strongyloides stercoralis*, a doença de Crohn, o síndrome hipereosinofílico e patologias hematológicas ou linfoides. O número de eosinófilos considerado patogénico é objeto de discussão. Os valores mais preconizados são de 30 eosinófilos/HPF no estômago e de 50 eosinófilos/HPF no duodeno.

A presença de pseudopólipos a nível intraglandular ou na camada muscular tomam o diagnóstico mais provável. Estes estão presentes em cerca de 25% das GE e distinguem-se dos verdadeiros pólipos porque são constituídos por depósitos densos de colagénio com epitélio a recobri-los, sem a hiperplasia glandular ou epitelial característica destes

últimos. Doentes com GE podem também ter eosinofilia esofágica o que ocorre em até 25% dos doentes. A eosinofilia periférica está presente na maioria dos doentes (18,60).

### **Tratamento**

A terapêutica dietética demonstrou ser eficaz na população adulta e pediátrica. A dieta de eliminação de seis alimentos, testada em crianças, foi mais eficaz na GE do que nos infiltrados esofágicos associados. A dieta é frequentemente benéfica todavia, o seu efeito só é observado após vários dias mas por vezes é necessário um tratamento mais urgente. Assim, a maioria dos doentes são tratados inicialmente com corticosteróides sistémicos que, ao contrário do que se verifica na GEE, são muito eficientes na indução de remissões.

Uma vez que os sintomas estejam controlados, a dose de esteróide deverá ser paulatinamente reduzida ao longo de algumas semanas. Uma vez que a remissão seja atingida, a terapêutica a longo prazo pode prosseguir com dieta ou através do uso de corticoesteróides tópicos ou deglutidos. As cápsulas de budesonido estão disponíveis para uso na GE, no entanto como têm uma libertação mínima gástrica os doentes são instruídos para esmagar a mesma e dissolve-la em 15 a 30ml de água ou sumo. A dose ideal deve ser de 6 a 3 mg/dia para manter a longo prazo a remissão. A fluticasona deglutida é também uma opção. O anticorpo monoclonal anti IL5, reslizumab, utilizado num ensaio clínico em quatro doentes, diminui satisfatoriamente a eosinofilia gástrica e periférica. O anticorpo monoclonal anti-IgE omalizumab não foi eficaz no tratamento da eosinofilia da GE. Outros fármacos tem sido alvo de testes, mas sem resultados consistentes no que diz respeito à manutenção da remissão da doença (18).



## COLITE EOSINOFÍLICA

### **Definição**

A CE é uma doença rara sendo mesmo a menos frequente de todas as doenças eosinofílicas gastrointestinais. Apesar do primeiro caso ter sido diagnosticado em 1958 num jovem de 17 anos (61).

### **Epidemiologia**

A epidemiologia da CE é difícil de inferir já que a raridade da doença e o fato de ser, na maioria dos casos, auto-limitada impede a realização de estudos estatísticos com a amostra populacional adequada. Sabe-se que a CE ocorre preferencialmente em indivíduos com atopia, é mais frequente em lactentes e crianças em idade pré-escolar podendo, no entanto afetar crianças mais velhas e adultos. Não foi detetada uma preferência de género. Comparativamente a outras DEGIs é habitualmente mais grave, necessitando os doentes de hospitalização para tratamento agudo (18,61,62).

### **Patogénese**

A etiologia da CE em adultos é desconhecida, a hipótese mais defendida é que a doença se desenvolva através de uma via não associada a IgE, atuando através de uma resposta mediada por linfócitos Th2, Th17 e células NK. No entanto, mecanismos genéticos e ambientais estão provavelmente envolvidos. O fato de 16% dos doentes com uma DEGI terem um familiar com a doença, 80% terem uma doença atópica coexistente e 62% terem sensibilidade alimentar apoiam a esta hipótese. Nas crianças a CE é frequentemente associada com alergia às proteínas do leite de vaca e da soja, mas

também foi descrita em lactentes quer alimentados com leite materno quer com fórmulas de caseína hidrolisada (18,61,62).

### **Apresentação clínica**

A CE tem uma distribuição etária bimodal afetando crianças e adultos jovens, distinguindo-se assim, diferentes características clínicas. A infiltração eosinofílica reconhecida pode afetar apenas alguns segmentos do cólon ou na sua totalidade, no entanto, a clínica não permite fazer a distinção entre os dois grupos. Os sintomas vão depender maioritariamente das camadas do cólon afetadas pela infiltração eosinofílica. Se a infiltração for limitada à mucosa os sintomas variam entre diarreia (por vezes sanguinolenta), síndromes de mal-absorção ou enteropatias perdedoras de proteína. Quando invade a muscular os sintomas passam a ser de obstrução intestinal, volvo, intusseção e perfuração intestinal. Se a infiltração atingir a serosa a CE manifesta-se sob a forma de ascite eosinofílica, com os eosinófilos a ser a célula predominante em 95% dos casos, constituindo a apresentação menos frequente da doença (18,62,63).

### **Diagnóstico**

O diagnóstico de CE é de exclusão, existem várias causas secundárias de eosinofilia cólica nomeadamente: parasitas (*Schistosoma spp.*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichuris trichiura*), doenças inflamatórias intestinais, doença celíaca, vasculites, doenças do tecido conjuntivo, síndrome hipereosinofílico, doenças neoplásicas e auto-imunes bem como drogas (AINES, tacrolimus, clozapina, rifampicina, carbamazepina, naproxeno e ouro). Uma vez suspeita, a realização de colonoscopia com biópsia é recomendada e o estudo do líquido ascítico, quando presente. As alterações endoscópicas são variadas e inespecíficas. Por vezes existe evidência de eritema em áreas isoladas, perda do padrão

vascular ou até ulceração superficial, porém a mucosa pode ser absolutamente normal. A realização de biópsia de múltiplas localizações é essencial. Num cólon saudável o número de eosinófilos pode chegar aos 35/HPF, com o maior número a registrar-se no cólon direito e o menor ao nível do reto com cerca de 8 a 10 eosinófilos/HPF. Não existe um consenso atual quanto ao número de eosinófilos considerados patológicos, assim é importante demonstrar nas biópsias cólicas a infiltração eosinofílica de mais do que um segmento. Geralmente os eosinófilos infiltram a lâmina própria com extensão até à muscular da mucosa e submucosa, ocasionalmente atingindo a muscular própria; abscessos nas criptas e hiperplasia linfonodular podem estar presentes (18,62,63).

### **Tratamento**

Em crianças em idade pré-escolar o curso da doença é geralmente benigno, estabilizando após a remoção da proteína responsável pela inflamação: leite e soja. A crianças mais velhas e adultos parecem responder a esteroides orais após duas semanas de tratamento que se deve prolongar por cerca de dois meses, seguindo-se redução lenta ao longo de várias semanas. As recidivas são frequentes necessitando os doentes de vários ciclos de corticoesteróides sistémicos. O budesonido deglutido com libertação lenta em cápsulas gastro-resistentes foi eficaz em alguns doentes que sofriam de doença no cólon direito, para avaliar a eficácia no cólon esquerdo são necessários mais estudos. A corticoterapia tópica para aplicação retal sob a forma de enema permite um contato direto do fármaco na mucosa rectal e do cólon distal, mas a CE envolve tipicamente o cólon proximal, pelo que não é possível uma plena otimização terapêutica. Em casos graves, refratários ou dependentes de corticoesteróides sistémicos, a alimentação endovenosa ou a terapêutica imunossupressora com azatioprina ou 6-mercaptopurina são alternativas a considerar. O anti-histamínico cetotifeno, também com atividade

anti-desgranulante de mastócitos, diminuiu os sintomas e a eosinofilia tecidual em casos isolados, mas não representa uma alternativa a considerar pela deficiente atividade anti-inflamatória que também é reconhecida nesta molécula. Os anticorpos monoclonais anti-IL5 (mepolizumab) e anti-IgE (omalizumab) foram também já usados com algum sucesso, mas em amostras muito reduzidas para que tenha peso de evidência (18,62,63).

## CONCLUSÃO

Em 1937, R. Kaisjer forneceu a primeira descrição de uma gastroenterite eosinofílica, seguiram-se revisões de reações cirúrgicas retiradas de vários segmentos do tubo digestivo. Ao longo dos anos que se seguiram novas descrições, igualmente derivadas da análise de amostras cirúrgicas, foram surgindo. Com o advento da endoscopia flexível em 1960, os médicos estavam munidos das ferramentas necessárias à recolha de biópsias da mucosa dos doentes, inaugurando uma nova era na definição das células inflamatórias residentes e patológicas da mucosa intestinal. Na década de 90 surge o reconhecimento da EoE como entidade patológica distinta. Este acontecimento levantou variadas questões, nomeadamente no que diz respeito ao papel do eosinófilo na doença gastrointestinal. Seria o eosinófilo parte de um mecanismo inato de proteção do hospedeiro e assim o seu aumento ser reflexo de uma compensação ou, por outro lado, a elevação no seu número uma manifestação de inflamação patológica ou de uma condição alérgica.

Esta última hipótese tem ganho força atualmente quando é observada eosinofilia periférica e em tecido, associada a sintomas gastrointestinais, sem causa de infeção detetável, devendo o diagnóstico de uma doença inflamatória intestinal ser obrigatoriamente tido em consideração.

O interesse nas DEGIs é no presente objeto de discussão e alvo de constante investigação. Ao contrário do esófago, normalmente livre de eosinófilos, o estômago, intestino delgado e cólon são órgãos com eosinófilos residentes em situações normais de saúde. Existem várias patologias que causam elevação das contagens de eosinófilos no trato gastrointestinal o que torna o diagnóstico de DEGIs de exclusão. Uma questão crítica no diagnóstico resulta do fato do próprio número de eosinófilos considerado

elevado ou anormal não ser universalmente aceite nem uniformizado. A EoE é a única das DEGIs para a qual existe critérios aceites no que respeita ao limiar patológico da eosinofilia. Progressos significativos tem sido obtidos no que diz respeito à compreensão de que os eosinófilos são parte integrante do sistema imune gastrointestinal e que as DEGIs são primariamente doenças alérgicas poligénicas que envolvem mecanismos que estão entre respostas puramente mediadas por IgE e respostas celulares dependentes de linfócitos Th2.

Apesar do avanço no entendimento da patogénese são necessários novos dados para compreender os mecanismos moleculares envolvidos na expansão e cronicidade da doença. Novos estudos poderão fornecer novos biomarcadores capazes de diferenciar as DEGIs de outras doenças gastrointestinais. O objetivo primordial é sermos capazes de classificar a nível molecular os doentes e assim prever a sua resposta ao tratamento.

Ao passo que a EoE emergiu como uma doença distinta e bem definida com uma prevalência de cerca de 4/10000, a epidemiologia das restantes DEGIs: gastroenterite eosinofílica, gastrite eosinofílica e colite eosinofílica, permanece mal definida. Apesar da carência de dados epidemiológicos, a incidência das DEGIs está a aumentar, em grande parte devido ao aumento da realização de biópsias da mucosa do trato gastrointestinal. Os locais de realização das biópsias e quantidade de amostras a serem recolhidas são tópicos de discussão a carenciar de uniformização.

A variação das manifestações clínicas consoante o órgão e camada afetada deste contribui para a heterogeneidade destas patologias. Doentes com GE e GEE podem apresentar dor abdominal, náuseas e vómitos, diarreia e até hematémeses secundárias a ulceração e obstrução intestinal secundária a estenoses. Os doentes podem ainda desenvolver sinais de anemia, mal-absorção, hipoalbuminémia, ascite e edema. A

clínica da CE é igualmente variada incluindo sintomas como diarreia, obstipação, hematoquésia e dor abdominal.

Os achados à endoscopia incluem edema, ulceração, pólipos e friabilidade, mas em alguns casos a mucosa pode ser completamente normal.

A fisiopatologia das DEGIs sugere que a alergia a alimentos e a aeroalergénios em indivíduos suscetíveis, a terapêutica dietética com restrição de alimentos potenciadores de processos alérgicos tem provado ser capaz de induzir remissão clinico-patológica da doença mas, muito frequentemente, os doentes necessitam de tratamento com corticoesteróides tópicos ou sistémicos ou até de dilatação endoscópica quando estenoses estão presentes.

Novas classes de fármacos como os anticorpos monoclonais estão em estudo, mas os resultados são discrepantes. Os mecanismos moleculares responsáveis pela remissão ainda não são totalmente compreendidos, o desenvolvimento de modelos *in vitro* e em modelos *in vivo* poderão ajudar a dissecar os mecanismos responsáveis não só pela remissão, mas também pela resistência à terapêutica.

Uma equipa multidisciplinar envolvendo um imunoalergologista, gastroenterologista, internista ou pediatra e nutricionista poderá ser a melhor aposta para o diagnóstico, terapêutica e manutenção desta patologia.

## AGRADECIMENTOS

Um agradecimento especial ao Prof. Doutor Celso Pereira pelo cuidado e rigor, bem como pela disponibilidade que sempre demonstrou na realização deste trabalho. A sua orientação foi sem dúvida uma mais-valia, não só no desenvolver desta tese, mas essencialmente para a minha vida profissional futura.

Estendo também os agradecimentos ao Prof. Doutor Frederico Regateiro, co-Orientador neste trabalho.

Por fim, aos meus pais, irmã e avós que em todos os momentos me apoiaram e tornaram esta caminhada possível, feliz e bem-sucedida.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aceves S, Hirano I, Furuta GT, Collins MH. Eosinophilic gastrointestinal diseases-clinically diverse and histopathologically confounding. *Semin Immunopathol.* 2012;34(5):715–31.
2. Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43(2):257–68.
3. Mehta P, Furuta GT. Eosinophils in Gastrointestinal Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(3):413–37.
4. Glenn T, Furuta M.D., and David A. Katzka MD. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med.* 2015;373:1640–8.
5. Grin A, Streutker CJ. Esophagitis: Old histologic concepts and new thoughts. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(6):723–9.
6. Lin SK, Sabharwal G, Ghaffari G. A review of the evidence linking eosinophilic esophagitis and food allergy. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(1):26–33.
7. Soubra M, Assouline-Dayana Y, Schey R. The epidemiology of eosinophilic esophagitis: An ongoing enigma. *Isr Med Assoc J.* 2015;17(4):239–44.
8. Dellon ES. Epidemiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43(2):201–18.
9. Vernon N, Shah S, Lehman E, Ghaffari G. Comparison of atopic features between children and adults with eosinophilic esophagitis. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(5):409–14.
10. Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, Kottyan LC, Sucharew H, He H, et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues

- explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1084–92.e1.
11. Rothenberg ME. Molecular, genetic, and cellular bases for treating eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol*. 2015;148(6):1143–57.
  12. Holvoet S, Blanchard C. Genetic and molecular mechanisms leading to eosinophilic esophagitis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2014;106(4):276–80.
  13. Sherrill JD, Rothenberg ME. Genetic and epigenetic underpinnings of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol. Clin North Am*. 2014;43(2):269–80.
  14. Van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Kerkhof M, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5):948–55.e3.
  15. Zhang X, Cheng E, Huo X, Yu C, Zhang Q, Pham TH, et al. Omeprazole Blocks STAT6 Binding to the Eotaxin-3 Promoter in Eosinophilic Esophagitis Cells. *PLoS One*. 2012;7(11).
  16. Lim E, Rothenberg ME. Demethylation of the human eotaxin-3 gene promoter leads to the elevated expression of eotaxin-3. *J Immunol*. 2014;192(1):466–74.
  17. Kottyan LC, Davis BP, Sherrill JD, Lui K, Rochman M, Kaufman K, et al. Genome-wide association analysis of eosinophilic esophagitis provides insight into the tissue specificity of this allergic disease. *Nat Genet*. 2014;46(8):895–900.
  18. Cianferoni A, Spergel JM. Eosinophilic Esophagitis and Gastroenteritis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(9):58.
  19. Gatzeva-topalova PZ, Warner LR, Pardi A, Carlos M. Expanding the paradigm of eosinophilic esophagitis: mast cells and IL-9. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;18(11):1492–501.

20. Park H. An overview of eosinophilic esophagitis. *Gut Liver*. 2014;8(6):590–7.
21. Philpott H, Nandurkar S, Thien F, Gibson PR, Royce SG. Eosinophilic esophagitis: a clinicopathological review. *Pharmacol Ther*. 2015;146:12–22.
22. Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, Ritz S, Ditto AM, Hirano I. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; Food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterol*. 2012;142(7):1451–9.e1.
23. Lucendo AJ, Arias Á, González-Cervera J, Yage-Compadre JL, Guagnozzi D, Angueira T, et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: A prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):797–804.
24. Katzka DA, Geno DM, Blair HE, Lamsam JL, Alexander JA, Camilleri M. Small intestinal permeability in patients with eosinophilic oesophagitis during active phase and remission. *Gut*. 2015 Apr 1;64 (4 ):538–43.
25. Aceves SS. Food and aeroallergens in eosinophilic esophagitis: role of the allergist in patient management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(4):391–5.
26. Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, Lucendo AJ, Olalla JM, Vinson LA, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterol*. 2014;147(3):602–9.
27. Rocha R, Vitor AB, Trindade E, Lima R, Tavares M, Lopes J, et al. Omalizumab in the treatment of eosinophilic esophagitis and food allergy. *Eur J Pediatr*. 2011;170(11):1471–4.
28. Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(6):624–9.

29. Schlegel CR, Quintanilla NM, Olive AP, Minard CG, Davis CM. Relationship of pediatric eosinophilic esophagitis diagnosis to pollen and mold counts. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2014;113(3):321–2.
30. Malhotra N, Levine J. Eosinophilic Esophagitis: An Autoimmune Esophageal Disorder. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2014;44(11):335–40.
31. Hirano I, Aceves SS. Clinical implications and pathogenesis of esophageal remodeling in eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43(2):297–316.
32. Hill C. A phenotypic analysis shows eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease. *Gastrointest Endosc.* 2015;73(4):389–400.
33. Dellon ES, Liacouras CA. Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol.* 2014;147(6):1238–54.
34. Menard-Katcher P, Marks KL, Liacouras CA, Spergel JM, Yang YX, Falk GW. The natural history of eosinophilic oesophagitis in the transition from childhood to adulthood. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(1):114–21.
35. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Eosinophilic esophagitis: A practical approach to diagnosis and management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;8(8):925–34.
36. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2011;128(1):3–20.
37. Cheng E, Souza RF, Spechler SJ. Eosinophilic esophagitis: Interactions with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43(2):243–56.
38. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, Hernandez-Alonso M, Mateos

- JM, Fernandez-Bermejo M, et al. Esophageal Eosinophilic Infiltration Responds to Proton Pump Inhibition in Most Adults. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(2):110–7.
39. Dellon ES, Speck O, Woodward K, Covey S, Rusin S, Gebhart JH, et al. Markers of Eosinophilic Inflammation for Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis and Proton Pump Inhibitor-Responsive Esophageal Eosinophilia: A Prospective Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(12):2015–22.
40. Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis and Proton Pump-Responsive Esophageal Eosinophilia: What Is in a Name? *Clin Gastroenterol Hepatol.* AGA Institute. 2014;12(12):2023–5.
41. Furuta GT, Kagalwalla a. F, Lee JJ, Alumkal P, Maybruck BT, Fillon S, et al. The oesophageal string test: a novel, minimally invasive method measures mucosal inflammation in eosinophilic oesophagitis. *Gut.* 2012;1395–405.
42. Dellon ES, Rusin S, Gebhart JH, Covey S, Higgins LL, Beitia R, et al. Utility of a Noninvasive Serum Biomarker Panel for Diagnosis and Monitoring of Eosinophilic Esophagitis: A Prospective Study. *Am J Gastroenterol.* Nature Publishing Group; 2015;110(6):821–7.
43. Rodríguez-Sánchez J, Gómez-Torrijos E, De-la-Santa-Belda E, López-Viedma B, Martín-Dávila F, Pilkington-Woll JP, et al. Effectiveness of serological markers of eosinophil activity in monitoring eosinophilic esophagitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105:462–8.
44. Caglar E. Eosinophilic gastroenteritis: The new imitator. *Turkish J Gastroenterol.* 2014;25(4):460–460.
45. Lieberman JA. Pharmacotherapy for eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2015;114(5):357–63.

46. Sawas T, Dhalla S, Sayyar M, Pasricha PJ, Hernaez R. Systematic review with meta-analysis: Pharmacological interventions for eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(9):797–806.
47. Ji G-C, Lucendo AJ. Eosinophilic Esophagitis: An Evidence-Based Approach to Therapy. *J Investigational Allergology Clin Immunol.* 2016;26(1).
48. Kuchen T, Straumann A, Safroneeva E, Romero Y, Bussmann C, Vavricka S, et al. Swallowed topical corticosteroids reduce the risk for long-lasting bolus impactions in eosinophilic esophagitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014;69(9):1248–54.
49. Gupta SK, Vitanza JM, Collins MH. Efficacy and safety of oral budesonide suspension in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(1):66–76.
50. Butz BK, Wen T, Gleich GJ, Furuta GT, Spergel J, King E, et al. Efficacy, dose reduction, and resistance to high-dose fluticasone in patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2014;147(2).
51. Boyman O, Kaegi C, Akdis M, Bavbek S, Bossios A, Chatzipetrou A, et al. EAACI IG Biologicals task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015;70:727–54.
52. Gonsalves N. Steroids versus dietary therapy for the treatment of eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30(4):396–401.
53. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, Rodrigues-Sanchez J, Sanchez-Cazalilla M, Lucendo AJ. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5):1093–9.e1.
54. Madanick RD, Levinson S, Fritchie KJ. endoscopy : A Prospective Cohort Study.

- Am J Gastroenterol. 2015;2013(12):1854–60.
55. Caldwell JM, Collins MH, Stucke EM, Putnam PE, Franciosi JP, Kushner JP, et al. Histologic eosinophilic gastritis is a systemic disorder associated with blood and extragastric eosinophilia, TH2 immunity, and a unique gastric transcriptome. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1114–24.
  56. Lucendo AJ, Arias A. Eosinophilic gastroenteritis: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;6(5):591–601.
  57. Ingle SB, Hinge Ingle CR. Eosinophilic gastroenteritis: An unusual type of gastroenteritis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(31):5061–6.
  58. Prussin C. Eosinophilic gastroenteritis and related eosinophilic disorders. *Gastroenterol Clin North America*. 2014. p. 317–27.
  59. Ko HM, Morotti R a, Yershov O, Chehade M. Eosinophilic gastritis in children: clinicopathological correlation, disease course, and response to therapy. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(8):1277–85.
  60. Lwin T, Melton SD, Genta RM. Eosinophilic gastritis: histopathological characterization and quantification of the normal gastric eosinophil content. *Mod Pathol*. 2011;24(4):556–63.
  61. Alfadda AA, Shaffer EA, Urbanski SJ, Storr MA. Eosinophilic colitis is a sporadic self-limited disease of middle-aged people: A population-based study. *Color Dis*. 2014;16(2):123–9.
  62. Yen EF, Pardi DS. Non-IBD colitides (eosinophilic, microscopic). *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(5):611–22.
  63. Alfadda AA, Storr MA, Shaffer EA. Eosinophilic colitis: An update on pathophysiology and treatment. *Br Med Bull*. 2011;100(1):59–72.
  64. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras C a, Katzka D a. ACG

clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). Am J Gastroenterol. 2013;108(5):679–92; quiz 693.