

Revisiones y Actualizaciones



Mesa redonda de gastroenterología pediátrica
CII Reunión Científica de la SPAOYEX, Cáceres - Nov 2013

Esofagitis Eosinofílica. Epidemiología y patogenia

Espín Jaime B., Rodríguez Martínez A., Salazar Quero J.C.,
Rubio Murillo M., Pizarro Martín A.
Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.
UCG Pediatría. Hospital Universitario Infantil Virgen del Rocío.

Dir. Corresp.: beatriz.espin.sspa@juntadeandalucia.es

Resumen: La esofagitis eosinofílica es una enfermedad de reciente descubrimiento y carácter emergente, íntimamente relacionada con las enfermedades atópicas. Se caracteriza por la infiltración de eosinófilos en la mucosa esofágica como consecuencia de una reacción antígeno-específica. En este artículo se revisan los datos epidemiológicos y la patogenia de dicho proceso.

Palabras clave: Esofagitis eosinofílica, epidemiología, patogenia

Abstract: Eosinophilic esophagitis is a recently recognized expanding disorder, closely associated with atopic disorders and characterized by antigen-driven eosinophil accumulation in the esophagus. We review the epidemiological data and disease pathogenesis

Key words: Eosinophilic esophagitis, epidemiology, Pathogenesis

Aceptado: 21-09-2013

Vox Paediatrica 2014; XXI(1):29-32

Introducción

La esofagitis eosinofílica (EEo) es una entidad clínico patológica de reciente descubrimiento, de carácter crónico y con una base inmunológica íntimamente relacionada con las enfermedades alérgicas.

Fue Attwood en 1993 el que la describe por primera vez como un síndrome clínico-patológico independiente de la gastroenteritis eosinofílica y de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE)⁽¹⁾. Desde entonces han ido surgiendo numerosas publicaciones en relación a pacientes afectados de la misma que han posibilitado un mayor conocimiento tanto de su patogenia como de su historia natural, considerándose en la actualidad la forma más frecuente de presentación de los llamados trastornos eosinofílicos primarios.

Epidemiología

La EEo es una enfermedad emergente, de tal forma que si bien hace 10-15 años era una patología poco

común dentro de las que se manejaban en una consulta de Gastroenterología Pediátrica, en la actualidad es uno de los principales diagnósticos que uno debe tener en cuenta ante niños con clínica de disfagia y/o reflujo gastroesofágico.

A lo largo de los últimos 20 años han ido apareciendo publicaciones con datos epidemiológicos de la EEo que Soon y colaboradores han tratado de reunir y analizar en un reciente meta-análisis⁽²⁾. A pesar de los sesgos que ofrece el que la inmensa mayoría son estudios retrospectivos, de muy diversas regiones, con criterios y pautas de actuación diferentes según los distintos grupos, ofrece una primera aproximación sobre la incidencia y prevalencia de la EEo en niños. Incluye un total de 25 estudios, y efectúa una reflexión y análisis en base a periodos de tiempo, variables geográficas y relación con otras enfermedades de base inmunológica.

Si bien se refieren casos de todos los continentes excepto el africano, las tasas de incidencia descritas en la actualidad son muy variables dependiendo del país. Oscilan desde 1,6 en Dinamarca⁽³⁾ a 10 por 100,000 niños por año en Estados Unidos⁽⁴⁾. Del mismo modo, la prevalencia varía según la región oscilando entre 0,2 en Reino Unido⁽⁵⁾, 8,9 en Australia⁽⁶⁾ y 43-52 por 100,000 niños en EEUU^(4,7). No hay datos sobre la incidencia y prevalencia en España.

Varios autores analizan la evolución en el tiempo^(4,6,8,9), refiriendo todos ellos que durante las últimas décadas, tanto la incidencia como la prevalencia han aumentado significativamente con un porcentaje de incremento anual en torno a 12-17% y 56% respectivamente.

La EEO puede aparecer en cualquier raza, sexo o edad, pero parece existir un claro predominio en los varones (3:1), con una edad media al diagnóstico que oscila entre los 5,4 y 9,6 años, con más del 65% de los casos desarrollados en la edad pediátrica.^(2,10)

El 50-60% de los pacientes tienen una historia previa de atopia. La presencia de rinitis alérgica, sensibilización a neuroalérgenos o ambas oscila en torno a 24-78% en adultos y 42-93% en niños, siendo frecuente la polisensibilización^(10,11). Aproximadamente dos tercios de los niños con EEO tienen pruebas cutáneas positivas a alérgenos alimentarios y/o respiratorios, destacando como alimentos implicados con más frecuencia la leche de vaca, el huevo, la soja y los frutos secos. Entre los neuroalérgenos destacan los ácaros del polvo, el epitelio de perro y gato, el césped y el polen⁽¹²⁾.

Se ha especulado con una posible relación entre el clima y la epidemiología ante los datos referidos por algunos autores en los que se aprecia una mayor prevalencia en zonas de clima frío en EEUU respecto a otras de clima más cálido⁽¹³⁾. Además parece que el diagnóstico de EEO puede presentar también variaciones estacionales con picos de incidencia en el adulto en primavera y verano⁽¹⁴⁾.

No debemos olvidar que los datos epidemiológicos actuales pueden tener diferentes sesgos entre los que destaca la variación en los criterios diagnósticos y un mejor reconocimiento de la entidad como muestra, por ejemplo, el estudio de DeBrosse⁽⁶⁾ en el que reexamina las biopsias realizadas desde 1992 a 1999 y pone de manifiesto que el 29% de los pacientes podrían ser diagnosticados de forma retrospectiva de EEO. Además llama la atención sobre el notable aumento en el número de biopsias realizadas en dicho periodo de tiempo (*hasta 40 veces más*), si bien es cierto que el porcentaje de las mismas catalogadas como de EEO permanecía estable.

De la posible relación con otras enfermedades de base inmune, la más estudiada ha sido la enfermedad celíaca, estimándose la prevalencia global de EEO en pacientes celíacos en torno a 2,3%⁽¹⁵⁻¹⁹⁾. Otras posibles asociaciones se han referido con pacientes que han

sufrido un trasplante hepático, posiblemente derivado del uso de tacrólimus con una prevalencia en ellos de EEO entre 2,4% y 3%^(20,21) y con la colitis ulcerosa en la que se ha publicado una prevalencia de EEO del 8%.⁽²²⁾

Etiopatogenia.

De forma similar al eccema y al asma, la EEO es un trastorno inmunológico, mediado predominantemente por linfocitos T helper 2 (*Th-2*) como lo demuestra el aumento de IL4, IL5, e IL 13, mastocitos y basófilos. Si bien, inicialmente se dio el papel principal y se focalizaron los estudios en el eosinófilo, hoy en día existe cada vez más interés en el estudio de las células T que inicialmente pasan por ser las responsables del reclutamiento e infiltración de eosinófilos en la mucosa esofágica⁽²³⁾.

1º.Papel de los linfocitos T en la esofagitis eosinofílica

Los modelos experimentales murinos de EEO la han definido como el resultado de una reacción inmune de tipo celular frente a estímulos antigénicos en la que desempeña un papel principal el linfocito Th2. Su estimulación y posterior sensibilización se puede producir por vía digestiva, con diferenciación de linfocitos T específicos del sistema inmune asociado al tubo digestivo (*MALT*) como respuesta a antígenos alimentarios pero también por vía respiratoria y cutánea como pone de manifiesto el modelo experimental murino de Mishra mediante el que se consigue desarrollar una EEO en ratones tras la exposición antigénica tanto en vías aéreas superiores como epicutánea^(23,24).

De hecho, la sensibilización intranasal se considera hoy en día mucho más potente que la intragástrica en inducir eosinofilia esofágica, lo cual se relaciona con la alta tasa de sensibilización a neuroalérgenos presente en estos pacientes.

Los linfocitos sensibilizados por cualquiera de estas vías convergen en los folículos linfoides paraesofágicos desde donde mediante la liberación de citoquinas inician el reclutamiento y activación de eosinófilos, poniendo en marcha el correspondiente reclutamiento celular y la inflamación esofágica^(23,25).

Un aspecto interesante es que los linfocitos sensibilizados expresan diferentes marcadores y patrones de distribución según sea su procedencia. Así, por ejemplo, aquellos que proceden del tubo digestivo expresan $\alpha 4\beta 7$ integrina mientras que los que se originan desde el tejido linfóide nasal (*NALT*), tejido linfóide asociado a trompa de Eustaquio (*TALT*) y tejido linfóide bronquial (*BALT*) no, expresando en su lugar CLA-selectina y, de forma variable, la integrina $\alpha E\beta 7$ ⁽²³⁾. Desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico, esta circunstancia puede tener gran relevancia ya que plantearía la posibilidad de centrar el tratamiento tópico en cada paciente en el lugar donde se produce la inducción y que actúa como motor del reclutamiento celular. Así aquellos casos en los que la sensibilización fuera vía respiratoria quizás el empleo de corticoides en la zona nasofarín-

gea y adenoidea puede ser más efectivo que su aplicación en el epitelio esofágico.

Por último, recientemente se ha sugerido el papel que el sistema inmune innato puede tener dejando abierta la posibilidad de que potencialmente algunas respuestas puedan ser antígeno independiente^(23,25).

2º. Papel de los eosinófilos en la esofagitis eosinofílica

Independientemente de la vía de sensibilización y su lugar de inducción, el reclutamiento esofágico de los linfocitos Th2 estimulará el reclutamiento de eosinófilos de una forma antígeno-específica a través de la secreción de citoquinas entre las que destacan la IL 5, la IL 13 y las eotaxinas^(1 y 3). Especialmente la primera es un determinante crítico de la generación de eosinófilos en la médula ósea, regula el número de eosinófilos periféricos y promueve la maduración local de los mismos. La IL 13, entre otras acciones, es la responsable de la cascada de los mediadores que llevan a la expresión de la eotaxina 3, la cual es un potente quimioatrayente específico para eosinófilos a través del receptor de quimiocinas CCR3 que expresan en su membrana. Ratones deficientes en este receptor están protegidos frente al desarrollo de EEO experimental^(23,25).

3º. Interacción entre eosinófilo y tejido esofágico

Aunque el diagnóstico de la EEO se basa en la densidad de eosinófilos en la superficie mucosa, el reclutamiento y la llegada de los mismos al esófago se produce a través de los vasos profundos a la submucosa, desde donde de forma variable migran a la superficie. Esta penetración de eosinófilos en el compartimento epitelial es típicamente parcheada, siendo posible encontrar áreas en las que los eosinófilos forman agregados densos en capas profundas mientras que hay pocos distribuidos en el epitelio⁽²³⁾. La eotaxina localizada en la capa epitelial basal parece tener un papel regulador en este proceso de migración siendo su interacción con el CCR3 expresado en los eosinófilos la que estimula el paso de los mismos al epitelio. Este fenómeno se sabe que es independiente de tal forma que un medio ácido lo inhibe de forma potente⁽²⁶⁾. El RGE puede por tanto disminuir el reclutamiento epitelial celular mientras que el alcalino o el tratamiento con antiácidos puede favorecer la eosinofilia epitelial.

Ante estos hallazgos, ¿cuál puede ser la implicación que el mayor uso de inhibidores de la bomba de protones tenga en el desarrollo de la EEO?. Mientras que algunos autores sugieren que disminuyen la infiltración eosinofílica en el esófago distal mediante la supresión de la expresión de eotaxina 3 en las células epiteliales, otros describen que la menor producción de ácido gástrico aumenta la alergenicidad de las proteínas alimentarias y favorece la sensibilización vía digestiva de los linfocitos T.

En la EEO la acción citotóxica de los eosinófilos se relaciona directamente con los cambios histopatológicos observados en la mucosa esofágica y parecen contri-

buir a los trastornos motores. Los eosinófilos pueden actuar como células presentadoras de antígeno y tienen capacidad para secretar citoquinas estimulantes de los linfocitos (IL 2,4,6,10, y 12) pero principalmente ejercen su función efectora mediante la liberación de las moléculas contenidas en sus gránulos, muchas de ellas de marcado carácter proinflamatorio, tales como la proteína mayor básica (PMB) peroxidasa eosinofílica, neurotoxina derivada del eosinófilo, proteína catiónica eosinofílica y mediadores lipídicos (*factor activador de plaquetas, leucotrieno C4*) que inducen la activación del endotelio vascular, contribuyen a la disfunción celular e inducen una hiperplasia de la capa basal y una remodelación subepitelial por depósitos de colágeno. Estos dos últimos datos histológicos, incluso en ausencia de eosinofilia esofágica, se consideran marcadores diagnósticos indicativos de desgranulación eosinofílica en compartimentos subepiteliales^(27,11).

Junto con la infiltración de eosinófilos existe además un aumento en mastocitos en esófago. El producto de dichas células activadas puede actuar de forma sinérgica con los mediadores de eosinófilos influenciando la dismotilidad, activaciones vía IgE y también pueden contribuir a la remodelación tisular⁽²³⁾.

Si bien el engrosamiento de la mucosa contribuye claramente a la aparición precoz de la disfunción peristáltica esofágica, también es posible que exacerbaciones clínicas tales como disfagia aguda o impactación alimentaria sean debidas a espasmos de musculatura lisa tras la liberación de mediadores procedentes tanto del eosinófilo como del mastocito. En analogía con el asma, se podría sugerir que agonistas β -adrenérgicos podrían tratar estas agudizaciones y la deglución tónica de salbutamol o el uso de aminofilinas podrían aliviarlo⁽²³⁾.

4º. Genética:

Existe una clara asociación familiar en esta entidad. Por una parte cerca del 8-10% de los pacientes tienen algún familiar también afecto de EEO e incluso se describen familias enteras con dicha entidad⁽²³⁾. Hoy en día se sabe que existen factores genéticos que contribuyen a una mayor susceptibilidad para desarrollar la EEO entre los que destacan variantes genéticas en el gen de la eotaxina 3 (SNP 2496 T→) y otras sustancias implicadas en el proceso de diferenciación del linfocito T (locus 5q22)⁽²⁵⁾.

Por el momento, no se hace un uso clínico de las alteraciones genéticas pero en un futuro podría ser la llave para ayudar a diferenciar EEO de otras entidades como por ejemplo el RGE.

Bibliografía

1º. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993;38(1): 109-16.

- 2°.** Soon IS, Butzner JD, Kaplan GG, deBruyn JCC. Incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis in children. *Gastroenterology* 2013; 57: 72-80.
- 3°.** Dalby K, Nielsen RG, Kruse-Andersen S, Fenger C, Bindslev-Jensen C, Ljungberg S et al. Eosinophilic oesophagitis in infants and children in the region of southern Denmark: a prospective study of prevalence and clinical presentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 280-2.
- 4°.** Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004;351: 940-1.
- 5°.** Dantuluri S, Ramani P, Basude D, Sandhu B, Spray C. Eosinophilic oesophagitis: are we missing it?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48 (suppl 3):E143.
- 6°.** Cherian S, Smith NM, Forbes DA. Rapidly increasing prevalence of eosinophilic esophagitis in Western Australia. *Arch Dis Child* 2006; 91(12): 1000-4
- 7°.** Spergel JM, Book WM, Mays E, Song L, Shah SS et al. Variation in prevalence, diagnostic criteria and initial management options for eosinophilic gastrointestinal diseases in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52(3): 300-3006.
- 8°.** DeBrosse CW, Collins MH, Buckmeier Butz BK, Allen CL, King EC et al. Identification, epidemiology and chronicity of pediatric esophageal eosinophilia. 1982-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 112-9
- 9°.** Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(12): 1198-1206.
- 10°.** Liacouras CA, Bonis P, Putman PE, Straumann A, Ruchelli E, Grupta SK et al. Summary of the First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45:370-91.
- 11°.** Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 3-20
- 12°.** Martinez-Ojinaga E, Molina MA, Molina M. Patología eosinofílica en la infancia. *An Pediatr Contin* 2013; 11(1): 30-7
- 13°.** Hurrell JM, Genta RM, Dellon ES. Prevalence of esophageal eosinophilia varies by climate zone in the United States. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(5): 698-706.
- 14°.** Almansa C, Krishna M, Buchner AM, Ghabril MS, Talley N et al. Seasonal distribution in newly diagnosed cases of eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(4): 828-833.
- 15°.** Ooi CY, Day AS, Jackson R, Bohane TD, Tobias V et al. Eosinophilic esophagitis in children with celiac disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1144-8.
- 16°.** Francavilla R, Leone, G, Fico S, Fontana S, Castellaneta D et al. PA16 celiac disease and eosinophilic esophagitis: is there an association?. *Dig Liver Dis* 2009; 41(suppl 3): S228
- 17°.** Patel C, Singh V. Society for Pediatric Pathology/ Paediatric Pathology Society Combined Fall Meeting. Philadelphia. October 2009: underlying diseases and other gastrointestinal abnormalities in patients with celiac disease. *Pediatr Dev Pathol* 2010; 13:143
- 18°.** Leslie C, Mews C, Charles A, Ravicunara M. Celiac disease and eosinophilic esophagitis: a true association. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 397-9
- 19°.** Thompsom JS, Lebwohl B, Reilly NR, Talley NJ, Bhagat G, Green PH. Increased incidence of eosinophilic esophagitis in children and adults with celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: e6-11
- 20°.** Noble C, Francis L, Withers GW, Ee LC, Lewindon PJ. Audit of eosinophilic esophagitis in children post-liver transplant. *Pediatr Transplant* 2009; 13: 827-30
- 21°.** Miloh T, Nowak-Wegrzyn A, Wisniewski J, Kerkar N, Amon R et al. Eosinophilic gastrointestinal disease and de novo food allergies in children post-liver transplantation. *Hepatology* 2010; 52(suppl 1): 1029A-30.
- 22°.** Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2066-78.
- 23°.** Murch SH, Allen K, Chong S, Amil Dias J, Papadopoulou A on behalf of the Eosinophilic Oesophagitis Working Group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013. Publish ahead of print
- 24°.** Mishra A, A, Schlotman J, Wang M, Rothenberg ME. Critical role for adaptive T cell immunity in experimental eosinophilic esophagitis in mice. *J Leukoc Biol* 2007;81:916-24.
- 25°.** Rothenberg ME. Biology and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2009;137: 1238-1249
- 26°.** Dairaghi DJ, Oldham ER, Bacon KB, Schall TJ. Chemokine receptor CCR3 function is highly dependent on local pH and ionic strength. *J Biol Chem* 1997; 272: 28206-9.
- 27°.** Lucendo AJ. Mecanismos inmunopatológicos de la esofagitis eosinofílica. *Allergol Immunopathol* 2008; 36(Supl 1): 7-19.
- 28°.** Collins MH, Blanchard C, Abonia JP, Kirby C, Akers R et al. Clinical, pathologic and molecular characterization of familial eosinophilic esophagitis compared with sporadic cases.