



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ENFERMEDADES ESOFÁGICAS

Esofagitis eosinofílica (EEo)

R. Soto-Solís

Hospital Ángeles Pedregal

Recibido el 1 de junio de 2015; aceptado el 8 de junio de 20155

Introducción

La esofagitis eosinofílica (EEo) es una enfermedad inflamatoria crónica, inmunológica, mediada por antígenos y que se caracteriza por datos de disfunción esofágica e infiltración de eosinófilos. Landres reportó en 1978 el primer caso;¹ sin embargo, no fue sino hasta 1993 que se describió como una entidad nosológica nueva.² Desde entonces hemos visto un aumento de publicaciones relacionadas que han ido cambiando la concepción misma de la enfermedad. La última entrega de la semana de las enfermedades digestivas (DDW 2015) no fue la excepción y nos mostró algunos avances en las ciencias básicas, el diagnóstico diferencial y la evaluación clínica de esta interesante enfermedad.

Avances en las ciencias básicas

Uno de los principales retos actuales en el estudio de la EEo es su entendimiento fisiopatológico. Diversos estudios básicos nos han dado más información sobre este tema, como el estudio murino cuyos resultados sugieren una participación clave de la molécula CD24 en la regulación de las funciones de los eosinófilos en la inflamación de las mucosas,³ lo cual puede significar un blanco para terapias dirigidas. Lo mismo pasa con las moléculas de adhesión y la migración de los eosinófilos activados. Por ello, investigadores del Massachusetts General Hospital evaluaron el patrón de expresión de integrinas en pacientes con EEo activa, encontrando un

perfil único (aM⁺/a4b7⁻).⁴ De forma aún más interesante, se ha avanzado notablemente en el transcriptoma de los pacientes con EEo, al cual investigadores del hospital pediátrico de Cincinnati han aportado un transportador sodio-hidrógeno denominado SLC9A3 que se encuentra regulado a la alza en pacientes con EEo con respecto a los controles y parece estar involucrado en la dilatación de los espacios intercelulares en esta enfermedad.^{5,6}

Investigadores de la escuela de medicina Icahn en Nueva York exploraron la presencia de IgG4 en pacientes con EEo. En sus estudios encontraron que en la mitad de los casos estudiados (11/23) había una expresión positiva de IgG4.⁷ Este hallazgo aún no es del todo entendido, pero deja abiertos procesos inmunológicos que sólo en fechas recientes se han empezado a relacionar con la esofagitis eosinofílica. Para finalizar esta sección, vale la pena mencionar dos trabajos que buscaron explicar los cambios fibroestenóticos y de remodelación que ocurren en los pacientes con EEo.^{8,9} Ambos fueron realizados en la Universidad de Illinois en Chicago; en el primero de ellos, demostraron la pérdida de una proteína matricelular CCN1 en el esófago de pacientes con EEo activa. La pérdida de esta proteína se asocia con fibrogénesis, por lo que no es sorprendente que los pacientes en remisión la recuperen de forma intensa. En el segundo trabajo documentaron la disminución de la expresión de una proteína de reparación de ADN llamada DDB2, lo cual podría tener relación con los cambios de remodelación esofágica que ocurren en pacientes con EEo de larga evolución.

Autor de correspondencia: Camino a Santa Teresa 1055-650, Col. Héroes de Padierna, Magdalena Contreras, México, D.F., C.P. 10700, Teléfono: (55)51355982;

Correo electrónico: rodrigosotomd@hotmail.com (R. Soto-Solís)

Avances en el diagnóstico diferencial

La eosinofilia esofágica que responde a IBP (EER-IBP) y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) siguen siendo, en algunos casos, difíciles de diferenciar de la EEO. En esta área, encontramos avances que están haciendo posible la distinción molecular de estas enfermedades. Merves y cols.¹⁰ presentaron un trabajo en el cual postulan que el gen 7 relacionado con la autofagia (ATG7) pudiera ser la molécula que marque la diferencia entre estas enfermedades, por lo menos cuando haya inflamación eosinofílica activa. Demostraron en población pediátrica la expresión aumentada del ATG7 en pacientes con EEO activa (27) comparados con pacientes inactivos (24), controles (28) y pacientes con reflujo (12). En un área más terrenal, investigadores italianos¹¹ compararon hallazgos por manometría de alta resolución de pacientes con EEO (31) y EER-IBP (10). No encontraron diferencias en las características demográficas de los pacientes; sin embargo, los síntomas y los hallazgos manométricos de aquéllos con EER-IBP son similares a los pacientes con reflujo (presión basal del esfínter esofágico inferior y tipo de unión esófago-gástrica). Aunque el estudio es con pocos pacientes, los autores apoyan la teoría de la EER-IBP como fenómeno asociado con la ERGE.

Otros estudios buscan encontrar métodos menos invasivos para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. Dellon y cols.¹² evaluaron biomarcadores inflamatorios (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, TGF- α , TGF- β , TNF- α , Eot-1, Eot-2, EOT-3, TSLP, MBP y EDN) en el suero de 67 pacientes con EEO y 87 controles. No encontraron diferencias útiles, por lo cual concluyen que deben buscarse otros marcadores inflamatorios diferentes a los tradicionales. Asimismo, en un estudio piloto, investigadores de la Clínica Mayo en Rochester midieron los niveles de óxido nítrico (ON) exhalado como marcador de actividad inflamatoria en 10 pacientes con EEO. Sus resultados hacen necesarios estudios con mayor número de pacientes para definir si puede ser un marcador de actividad útil, como lo es ya en asma.¹³ También se siguen realizando estudios con cepillados esofágicos para evaluar actividad de la enfermedad, como en la medición colorimétrica de la peroxidación eosinofílica presentada por Saffari y cols.¹⁴ Evaluaron cepillados de siete pacientes con EEO activa, 11 en remisión y cinco controles normales. Obtuvieron sensibilidad de 100% y especificidad de 93.75% para detectar actividad, con una excelente correlación con muestras histológicas. Estas pruebas pretenden abatir los costos en el seguimiento de los pacientes disminuyendo el número de endoscopias con toma de biopsias.

Avances con utilidad clínica

Es sin duda el rubro que muchos de nosotros encontramos más interesante. Investigadores de la Universidad de Utah encontraron en un estudio poblacional hasta 30% de riesgo de EEO y otras enfermedades atópicas en familiares de pacientes con EEO.¹⁵ Otro hallazgo interesante de la Universidad de Harvard fue una mayor prevalencia de osteoporosis en pacientes con EEO independientemente de haber recibido tratamiento.¹⁶ Se evaluó también la calidad de vida del paciente adulto con EEO con un cuestionario (EoO-QoL-A) que ha sido validado recientemente.¹⁷ Los

autores correlacionaron los resultados de este instrumento con el índice de actividad de EEO (EEAI). Utilizaron ambas herramientas y correlacionaron sus resultados con los hallazgos endoscópicos sistemáticos de acuerdo al puntaje de referencia endoscópica (EREFS) y las alteraciones histológicas. El resultado no es sorprendente, la actividad de la enfermedad se correlaciona con disminución en la calidad de vida, pero nos da herramientas de evaluación objetivas, confiables y reproducibles. Además de esto, el Dr. Ikuo Hirano expuso un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego que demuestra la utilidad de la budesonida en suspensión para mejorar la enfermedad con evaluación sistemática por endoscopia.¹⁸ Los hallazgos anormales, sistematizados para la enfermedad, se encuentran actualmente hasta en 95% de los casos. Posterior al tratamiento, se realizó una endoscopia de control, 12 semanas después, documentando mejoría en 50% con correlación histológica. Es así que hemos mejorado la detección endoscópica al reconocer alteraciones sutiles que hace apenas 10 años pasaban como normales.

Conclusiones

El último año ha sido productivo en lo que respecta a la esofagitis eosinofílica. Es cierto que no ha habido avances monumentales, pues continúa siendo una enfermedad no totalmente entendida. Ahora hemos escuchado hablar a algunos autores de la sobreposición de la ERGE con la EEO como posible explicación a la EER-IBP, así como el uso de los IBP como inhibidores de Eotaxina-3. Definitivamente, queda un largo camino de investigación y esperamos que el próximo año se vean más avances en éste y otros temas.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978; 74:1298-1301.
- Dellon ES, Liacouras CA. Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2014; 147:1238-1254.
- Sion D, Shiran S, Naboichtchikov I, et al. Role of CD24 in Mucosal Inflammation and Regulation of Eosinophils. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Su1111.
- Letner DR, Denmark VK, Yajnik V, et al. Eosinophilic Esophagitis Is Characterized by Tissue Infiltration of a Distinct Subset of Eosinophils Expressing High Levels of Integrin α M/CD11b. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Su1118.
- Zeng C, Wu D, Vanoni S, et al. IL-13-induced Dilated Intracellular Space (DIS) Formation in Esophageal Epithelial Cells Is Dependent on SLC9A3 Function. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Su1110.

6. Vanoni S, Wu D, Zeng C, et al. IL-13-induced Dysregulation of SLC9A3 Function in Eosinophilic Esophagitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Su1104.
7. Ko HM, Chehade M, Riffle ME, et al. IgG4 Reactivity Characterizes a Subpopulation of Patients with Esophageal eosinophilia. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Su1121.
8. Kaur S, Wershil BK, Kagalwalla A, et al. Loss of Expression of the Matricellular Protein CCN1 in Eosinophilic Esophagitis: Implications for Disease Pathogenesis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Su1107.
9. Kaur S, Kagalwalla A, Wershil B et al. Decreased Expression of Damaged DNA-Binding Protein-2 (DDB2) in Eosinophilic Esophagitis: Implications for Esophageal Remodeling. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Su1108.
10. Merves J, Whelan KA, Muir A, et al. Autophagy-Related Gene 7 (ATG7) May Serve as a Biomarker of EoE Disease Status. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Su1114.
11. Savarino E, De Cassan C, Ottavia B, et al. Clinical and High Resolution Manometry Data Support the Hypothesis that Proton Pump Inhibitor-Responsive Esophageal Eosinophilia Represent a GERD-related Phenomenon. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Su1125.
12. Dellon ES, Rusin S, Gebhart JH, et al. In Search of a Non-Invasive Blood Test for Diagnosis and Monitoring of EoE: A Prospective Study of a Serum Biomarker Panel. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Su1113.
13. Halland M, Iyer V, Smyrk T, et al. A Pilot Study: Oral Nitric Oxide levels in Eosinophilic Esophagitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Su1126.
14. Saffari H, Leiferman KM, Clayton F, Gleich GJ, et al. The Eosinophil Peroxidase (EPO) Brush Assay: Minimally Invasive Method to Measure Inflammation in Eosinophilic Esophagitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Su1109.
15. Peterson K, Fang JC, Firszt RA. Familial Risk of Eosinophilic Gastrointestinal Disorders (EGID) and Atopy in Eosinophilic Esophagitis (EoE). Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Su1122.
16. Kedrin D, Yajnik V, Gala M, et al. Increased rates of low bone mineral density in adult patients with eosinophilic esophagitis independent of topical steroid use. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Su1119.
17. Safroneeva E, Coslovsky M, Kuehni C, et al. Relationship of Quality of Life with Symptom Severity, Endoscopy, and Histology in Adults with Eosinophilic Esophagitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Su1120.
18. Hirano I, Katzka DA, Collins MH, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial Demonstrates the Efficacy of Oral Budesonide Suspension in Improving Endoscopically Identified Esophageal Abnormalities in Eosinophilic Esophagitis. Accepted Abstracts DDW 2015 [CD-ROM]. Washington, D.C. DDW 2015.