

Correlação endoscópica e histológica na esofagite eosinofílica

Endoscopic and histologic correlation in eosinophilic esophagitis

RAFAELA FREIRIA MATEUS¹, MAURO WILHEMANN BONATTO²

RESUMO

A esofagite eosinofílica (EoE) é uma doença inflamatória crônica caracterizada por sintomas de disfunção esofágica e infiltração predominantemente eosinofílica.

Objetivo: Correlacionar os achados obtidos na endoscopia digestiva alta (EDA) com os achados histológicos de pacientes avaliados em um centro de referência na cidade de Cascavel, região oeste do Paraná. **Métodos:** Entre julho de 2011 e julho de 2012, foram avaliados inicialmente 35 prontuários eletrônicos, mas foram incluídos apenas 18, com idade entre 14 e 79 anos, retrospectivamente, com diagnóstico endoscópico, histológico e sintomatologia clínica compatível com EoE. A fim de graduar o acometimento da mucosa esofágica, foi utilizada a classificação endoscópica proposta por Hirano e colaboradores, permitindo a divisão da amostra em cinco grupos com achados semelhantes para posterior comparação com o estudo anatomopatológico. **Resultados:** Dentre as características da amostra, 72,2% eram do sexo masculino e 27,7% do sexo feminino. A média de idade no momento do diagnóstico foi de 31,7 anos \pm 14,2. Os achados endoscópicos foram os seguintes: anéis esofágicos 44,4%, exsudados 88,8%, estenoses 11,1% e sulcos longitudinais em 100%. Comparativamente não houve correlação proporcional entre as características endoscópicas, avaliadas com base na classificação de Hirano, em relação à infiltração eosinofílica nos estudos anatomopatológicos, heterogeneidade dos dados dentro dos grupos variou de 41-64%.

Conclusão: Os critérios histológicos foram válidos para o diagnóstico da EoE, porém não houve correlação entre a classificação endoscópica proposta por Hirano e os parâmetros histológicos avaliados. Portanto, sugerimos a análise dos compartimentos submucosos para quantificação do processo inflamatório crônico, uma vez que este não foi avaliável em nossa amostra, seja através de biópsias mais profundas ou da ecoendoscopia, com a finalidade de direcionar o acompanhamento do paciente e avaliar a eficácia terapêutica.

Unitermos: Esofagite Eosinofílica, Endoscopia, Histologia.

SUMMARY

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic inflammatory disease characterized by symptoms of esophageal dysfunction and predominantly eosinophilic infiltration.

Objective: To correlate the findings obtained in endoscopy (EDA) with histological findings of patients evaluated at a referral center in the city of Cascavel, Paraná west. **Methods:** Between July 2011 and July 2012, it was evaluated 35 electronic medical records, but just 18 were included, which had aged between 14 and 79 years old, retrospectively, with endoscopic, histological diagnosis and compatible symptoms with EoE. In order to scale the involvement of the esophageal mucosa it was used a classification system proposed by Hirano and

1. Acadêmica do Quinto Ano do Curso de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz. 2. Mestre pela Universidade Federal do Paraná – UFPR, Especialista em Endoscopia Digestiva pela Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva, Especialista em Gastreenterologia pela Federação Brasileira de Gastroenterologia, Membro Titular da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva, Chefe do Serviço de Endoscopia da Gastroclínica Cascavel e Professor da Disciplina de Gastreenterologia do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Oeste do Paraná e da Faculdade Assis Gurgacz. **Endereço para correspondência:** Rafaela Freiria Mateus - Rua Pio XII, 2.371 - apto. 201 - CEP: 85801-210. Cascavel- PR/- **e-mail:** rfm_mateus@hotmail.com. **Recebido em:** 28/02/2014. **Aprovado em:** 04/03/2014.

colleagues, allowing the division of the sample into five groups, with similar findings, for later comparison with histopathology.

Results: Among the characteristics of the sample, 72.2 % were male and 27.7 % female. The mean age at diagnosis was 14.2 ± 31.7 years old. In general, endoscopic findings were as follows: 44.4 % transient esophageal rings, exudates 88.8%, 11.1% stenosis and longitudinal furrows in 100 %. Comparatively, there was no proportional correlation between the endoscopic features, evaluated based on Hirano's classification, and eosinophilic infiltration on histopathology.

Conclusion: The histological criteria have been valid for the diagnosis of EoE, though there was no correlation between endoscopic classification proposed by Hirano and histological parameters evaluated. Therefore, we suggest the analysis of the tissue deeper than epithelium for quantification of chronic inflammatory process, that was not available in our sample, either through deeper biopsy specimens or endoscopic ultrasound, with the purpose of to direct the patient follow-up and evaluate the therapeutic efficacy.

Keywords: Eosinophilic Esophagitis, Endoscopy, Histology.

INTRODUÇÃO

A esofagite eosinofílica (EoE) é definida como uma patologia, antígeno/imunomediada, que possui como características sintomas de disfunção esofágica, histologicamente marcada por inflamação de caráter eosinofílico. Faz parte de um grupo de patologias que se assemelham por também apresentarem infiltração eosinofílica do trato gastrointestinal, sendo as demais a gastroenterite eosinofílica e a colite eosinofílica⁶.

Estudos epidemiológicos estimam que a EoE ocupa o segundo lugar entre as doenças que cursam com disfunção esofágica no adulto, perdendo apenas para a doença do refluxo gastroesofágico (GERD), principal diagnóstico diferencial da patologia. Estudos revelam que a prevalência da EoE está em ascensão na última década. Entretanto, não há evidências que comprovem se isso se deve ao aumento da incidência ou aumento do reconhecimento da afecção²⁶.

A prevalência da EoE tem sido estimada em 0,4% a 1,1% na população em geral, e em pacientes que apresentam alguma indicação para realização do exame endoscópico, a prevalência aumenta aproximadamente para 6,5%, sendo que naqueles que apresentam disfagia, a prevalência gira em torno de 10 a 15%¹¹. A fisiopatologia da doença não está completamente esclarecida, porém está relacionada à predisposição genética e exposição a fatores ambientais^{3,19}. A predisposição genética para EoE foi caracterizada pela

presença de história familiar em muitos pacientes, e tem sido localizada uma possível causa dessa susceptibilidade no cromossomo 5q22. Embora muitas vezes formas esporádicas da doença são identificadas, com ausência de história familiar, estudos não revelaram diferenças clínicas e histológicas significantes entre elas^{5,22}.

A infiltração eosinofílica tem sido muito estudada na tentativa de compreender as alterações locais resultantes do processo inflamatório; e como nestes pacientes, muitas vezes, estão presentes história de doenças atópicas (asma, rinite, dermatite atópica, alergias alimentares), aumento dos níveis séricos de IgE e *skin-prick tests* positivos, a hipótese mais aventada seria um mecanismo mediado por IgE⁴.

O quadro clínico da doença pode variar com a idade. Nos adultos, os sintomas mais comuns são: episódios de impactação alimentar, disfagia, dor torácica ou ainda dor no andar superior do abdômen.

Os sintomas de pirose e dor retroesternal mimetizam o quadro de GERD, porém os pacientes com EoE costumam ser refratários à supressão ácida, salvo um subtipo da EoE. Dentre os sintomas, a disfagia relacionada a alimentos sólidos responde pela maioria das queixas⁷. Pesquisas avaliando prospectivamente pacientes com quadro clínico de doença do refluxo refratária estimaram que 1-4% desses pacientes tinham EoE⁸.

Os pilares necessários ao diagnóstico de EoE incluem características clínicas, achados endoscópicos e histológicos. Dentre os achados endoscópicos encontram-se: presença de sulcos longitudinais, podendo estar presentes ao longo de toda extensão esofágica; anéis de Schatzki, conferindo ao esôfago aparência semelhante à traqueia; atenuação do padrão vascular subepitelial; presença de pápulas esbranquiçadas representando microabcessos, de eosinófilos, e estreitamento do lúmen esofágico difuso ou localizado¹⁵.

Os achados histológicos obtidos por biópsia dos segmentos, proximal e distal, durante endoscopia digestiva alta incluem: presença de 15 ou mais eosinófilos em pelo menos um campo de grande aumento; presença de papilas proeminentes, alongadas; hiperplasia das células basais; agregados de eosinófilos caracterizando microabcessos, e número aumentado de mastócitos, células B.

O emprego de 15 eosinófilos por campo de grande aumento como critério histológico obteve sensibilidade de 84%, 97% e 100% para 2, 3 e 6 fragmentos de biópsia, respectivamente¹⁵. Os achados histológicos mais típicos relacionados à EoE

são microabscessos eosinofílicos e a presença de eosinófilos distribuídos pelas camadas superficiais, sendo mais comuns na EoE do que na GERD.

Em certos pacientes, quando os limites entre EoE e GERD parecem imprecisos, a presença de grânulos eosinofílicos extracelulares, como a peroxidase eosinofílica, a proteína básica maior e a neurotoxina derivada de eosinófilo, podem auxiliar na distinção histológica. Outros achados menos específicos são alongamento de papilas, presença de espongirose e hiperplasia de camada basal¹⁵.

Alguns pacientes podem apresentar eosinofilia na mucosa esofágica, não possuírem evidência de GERD, pimetria sem alterações e, mesmo assim, apresentarem melhora clínica e histológica com a utilização de inibidores de bomba de prótons (IBP).

Atualmente, estes casos são descritos como um subtipo da EoE e a histologia, por si só, não distingue EoE, GERD ou EoE sensível à IBP, necessitando de parâmetros clínicos para fornecer um diagnóstico preciso¹⁸.

Infiltrado eosinofílico pode ser encontrado na mucosa esofágica com aparência endoscópica normal e recomenda-se que biópsias de esôfago sejam realizadas em todos os pacientes com sintomas sugestivos de EoE, independentemente da aparência, ao exame endoscópico¹¹.

Apesar da presença de eosinófilos ser um marcador característico, outras doenças com particularidades histopatológicas semelhantes devem ser incluídas no diagnóstico diferencial, tais como GERD, gastroenterite eosinofílica, esofagite relacionada a drogas, infecções parasitárias, síndromes eosinofílicas sistêmicas e doença de Crohn¹³.

O manejo destes pacientes envolve estratégias como evitar desencadeadores do processo alérgico através de modificações dietéticas, terapia farmacológica, como corticosteroides, leucotrienos modificados, biológicos e dilatação endoscópica do esôfago⁴. A experiência clínica adquirida com a EoE ainda é limitada e existem muitos pontos a serem desvendados. É necessária a identificação de novas ferramentas que auxiliem no diagnóstico da EoE, cujo cenário atual é marcado pela ausência de sinais patognomônicos, tanto clínicos e endoscópicos quanto histológicos, que dificultam a identificação e manejo precoce da doença.

Neste sentido, otimizar as ferramentas atuais diagnósticas figuram como questões críticas, visto que não existem parâmetros que guiem os gastroenterologistas/endoscopistas frente ao grau de acometimento da mucosa esofágica no

exame endoscópico no sentido de direcionar as medidas terapêuticas ou determinar o acompanhamento do paciente.

A falta de terminologia padronizada e critérios de classificação também dificulta a descrição dos achados entre médicos, limitando a interpretação de estudos epidemiológicos e ensaios clínicos.

O objetivo do presente estudo foi graduar os achados endoscópicos por um modelo lançado em 2013 por Hirano *et al.* e comparar com os estudos anatomopatológicos correspondentes.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo visto que os pacientes foram selecionados a partir da análise de prontuários eletrônicos de um serviço de gastroenterologia/endoscopia, Gastroclínica, localizado em Cascavel (PR), no período de 01/07/2011 a 01/07/2012.

Os critérios de inclusão foram: endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsias do esôfago, mínimo duas, apresentando infiltração eosinofílica, 15 eosinófilos ou mais por campo de grande aumento (eos/cga) e pacientes com 14 anos de idade ou mais.

Os critérios de exclusão foram: pacientes com registro incompleto no prontuário sobre idade, quadro clínico, ausência de lâmina com fragmentos da biópsia esofágica para a revisão do patologista ou evidência de infiltração eosinofílica concomitante em duodeno e/ou cólon, e causas que pudessem explicar apresentação clínica, histológica e endoscópica, como GERD, doenças parasitárias, uso de medicações e doença de Crohn.

Dos prontuários eletrônicos foram registradas informações concernentes aos aspectos demográficos, como idade no momento do diagnóstico de EoE e sexo.

O estudo anatomopatológico foi revisado por dois patologistas independentes, sendo obtidas a contagem máxima de eosinófilos por campo de grande aumento, quantificação de microabscessos (definidos como quatro ou mais eosinófilos agrupados), presença de hiperplasia da camada basal, presença de grânulos eosinofílicos extracelulares, quantificação do grau de espongirose como sendo leve, moderado ou severo e quanto à presença de fibrose na lâmina própria. Os laudos endoscópicos foram revisados, assim como as imagens. Com a finalidade de graduar as alterações endoscópicas, utilizamos a classificação de Hirano

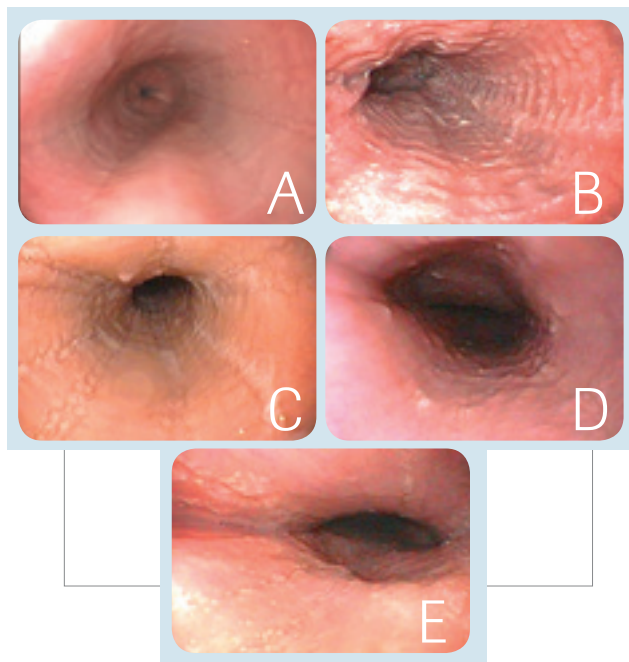
e colaboradores (tabela 1). Esse sistema de graduação foi desenvolvido para cada uma das seis anormalidades características da EoE, baseado na opinião consensual de três endoscopistas, que apresentou concordância entre observadores similares ou melhor que a classificação de Los Angeles para GERD⁹.

Após a quantificação dos achados endoscópicos, separamos os pacientes em cinco grupos com a mesma intensidade de acometimento, com a finalidade de confrontar os achados histológicos dentro do mesmo grupo e entre eles (figura 1). O estudo está de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). O projeto de pesquisa foi submetido à análise do CEP-FAG e aprovado sobre o registro 106/2013.III.

Tabela 1- Classificação endoscópica da EoE proposta por Hirano e cols.

Características maiores	
Formações anelares	
Grau 0: nenhum	
Grau 1: leve (anéis sutis)	
Grau 2: moderado (anéis distintos que não prejudicam a passagem de um endoscópio adulto 8-9,5mm)	
Grau 3: severo (anéis distintos que não permitem a passagem de um endoscópio)	
Exsudatos	
Grau 0: nenhum	
Grau 1: leve (lesões envolvem <10% da área esofágica)	
Grau 2: severo (lesões envolvem >10% da área esofágica)	
Sulcos longitudinais	
Grau 0: ausente	
Grau 1: presente	
Edema	
Grau 0: ausente	
Grau 1: presente; diminuição ou ausência do padrão vascular; palidez de mucosa	
Estenose	
Grau 0: ausente	
Grau 1: presente	
Características menores	
Fragilidade da mucosa (<i>Crepe paper oesophagus</i>)	
Grau 0: ausente	
Grau 1: presente; laceração após passagem do endoscópio	

Figura 1 - Exemplos de endoscopias da amostra utilizando a classificação de Hirano. A: Sulcos longitudinais e anéis sutis; B: Sulcos longitudinais, anéis sutis e exsudatos em mais de 10% da superfície; C: Sulcos longitudinais, anéis que dificultam a passagem do endoscópio e exsudatos em mais de 10% da superfície; D: Sulcos longitudinais e exsudatos em menos de 10% da superfície, e E: Sulcos longitudinais e exsudatos em mais de 10% da superfície.



RESULTADOS

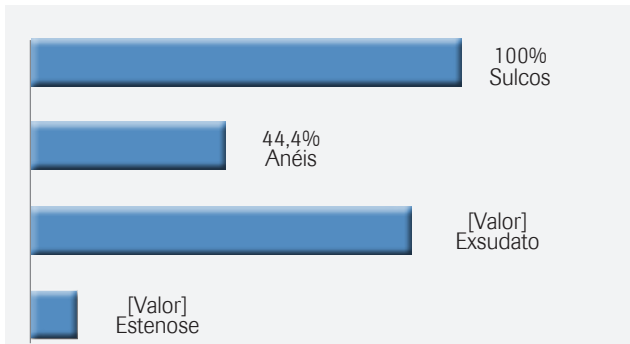
No período de 01/07/2011 a 30/07/2012 foram incluídos 18 pacientes com achados endoscópicos de EoE e com confirmação histológica da doença, ≥ 15 eos/cga. Todos os pacientes possuíam lâminas com biópsias disponíveis para reavaliação, assim como banco de imagens endoscópicas e dados epidemiológicos completos.

Dos 18 pacientes analisados, 72,2% (n=13) eram do sexo masculino e a idade média dos pacientes, no momento do diagnóstico, foi de 31,7 anos (DP=14,2), sendo que o mais novo possuía 14 anos e o mais velho 79 anos.

Dentro da histologia, todos os pacientes possuíam ≥ 15 eos/cga, sendo que a média geral encontrada foi 37,6 eos/cga. Microabscessos eosinofílicos foram encontrados em 7% (n=3) dos pacientes; já a hiperplasia da camada basal estava presente em 94,4% (n=17) e o grau de espongiose foi bem diversificado, 38,9% (n=7) tinham acometimento leve, 33,3% (n=6) moderado, e 27,8% (n=5) tinham acometimento severo. Na endoscopia foram encontrados sulcos lineares em 100% (n=18) dos pacientes, formações anelares estavam presentes em 44,4% (n=8), sendo que em dois destes a passagem do endoscó-

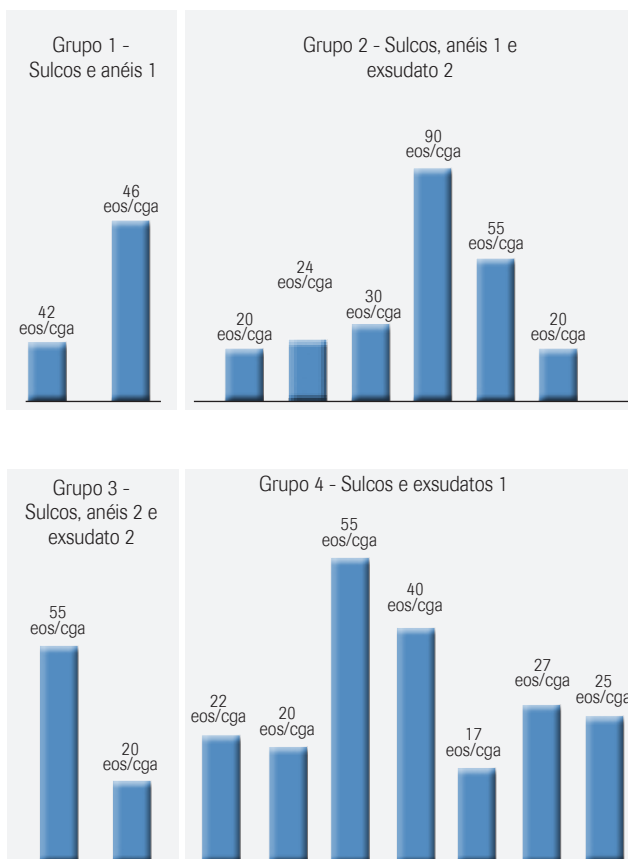
pio foi descrita como dificultosa e 88,8% (n=16) possuíam exsudatos (gráfico 1).

Gráfico 1- Achados endoscópicos na amostra.



Utilizando a classificação proposta por Hirano e cols., os pacientes foram divididos em cinco grupos de acordo com a presença de achados endoscópicos semelhantes e obtidos a quantidade de eosinófilos por campo de grande aumento (gráfico 2).

Gráfico 2 – Classificação dos pacientes com EoE de acordo com a Classificação de Hirano e cols., discriminando-se a quantidade de eos/cga.



Para expressar a variação em torno da quantidade de eosinófilos por campo de grande aumento na amostra, em torno da média, procedeu-se ao cálculo da variância e do desvio padrão para cada um dos grupos (tabela 2).

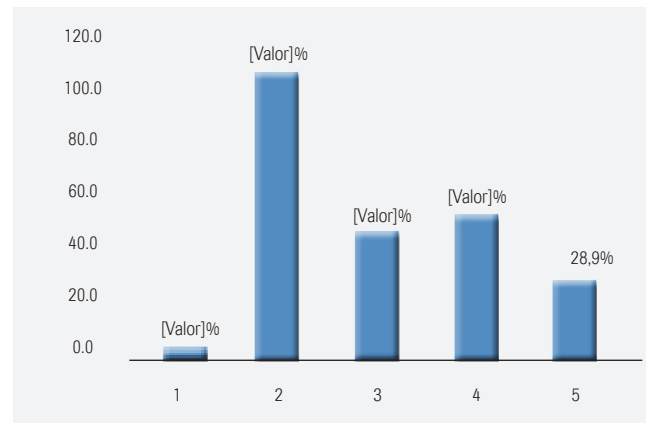
Tabela 2 – Avaliação da heterogeneidade em cada grupo de aspecto endoscópico semelhante através das medidas de dispersão.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Variância	4,0	811,5	306,3	175,3	161,7
Desvio pad	2,0	28,5	17,5	13,2	12,7
CV	4,5%	105,5%	46,7%	53,0%	28,9%

Desvio pad: Desvio Padrão; CV: Coeficiente de Variação.

Posteriormente, foi estimada a variação relativa dos dados dentro de cada um dos cinco grupos, em relação à média, pelo coeficiente de variação (CV) (gráfico 3).

Gráfico 3 – Coeficiente de variação em cada um dos grupos de aspecto endoscópico semelhante.



Com intuito de comparar a variação entre os cinco grupos que diferem substancialmente quanto à média aritmética, utilizamos uma medida de dispersão relativa (CV). Logo, podemos observar que três grupos tiveram variações semelhantes, porém altas, de 29% a 53%.

O grupo dois foi o mais heterogêneo, com 105,5% de variação e já o grupo um apresentou a menor discrepância, com 4,5% de coeficiente de variação.

Correlacionando esses números, constatamos que houve uma discrepância muito alta entre as contagens de eosinófilos dentro da maioria dos grupos de características endoscópicas semelhantes, agrupadas conforme a classificação de Hirano.

Os dados endoscópicos e histológicos da amostra estudada foram descritos no Apêndice A.

Apêndice A – Caracterização da amostra

	Sexo	Idade	EDA	Histologia
1	F	23	Sulcos lineares + Anéis sutis	> 42 eos/cga
2	M	40	Sulcos lineares + Anéis sutis	> 46 eos/cga
3	M	79	Sulcos lineares+ Anéis sutis + Exsudatos > 10% do esôfago	> 20 eos/cga
4	M	20	Sulcos lineares+ Anéis sutis + Exsudatos > 10% do esôfago	> 24 eos/cga
5	M	26	Sulcos lineares+ Anéis sutis + Exsudatos > 10% do esôfago	> 30 eos/cga
6	M	26	Sulcos lineares+ Anéis sutis + Exsudatos > 10% do esôfago	> 90 eos/cga
7	M	25	Sulcos lineares + Anéis que dificultam a passagem do endoscópio+ Exsudatos > 10% do esôfago	> 55 eos/cga
8	M	29	Sulcos lineares + Anéis que dificultam a passagem do endoscópio+ Exsudatos > 10% do esôfago	> 20 eos/cga
9	M	38	Sulcos lineares+ Exsudato < 10% do esôfago	> 22 eos/cga
10	M	32	Sulcos lineares+ Exsudato < 10% do esôfago	> 20 eos/cga
11	F	32	Sulcos lineares+ Exsudato < 10% do esôfago	> 55 eos/cga
12	F	33	Sulcos lineares+ Exsudato < 10% do esôfago	> 40 eos/cga
13	M	38	Sulcos lineares+ Exsudato < 10% do esôfago	> 17 eos/cga
14	M	37	Sulcos lineares+ Exsudato < 10% do esôfago	> 27 eos/cga
15	M	14	Sulcos lineares+ Exsudato < 10% do esôfago	> 25 eos/cga
16	M	17	Sulcos lineares + Exsudato > 10% do esôfago	> 44 eos/cga
17	F	41	Sulcos lineares + Exsudato > 10% do esôfago	> 45 eos/cga
18	F	22	Sulcos lineares + Exsudato > 10% do esôfago	> 22 eos/cga

Eos/cga: eosinófilos por campo de grande aumento.

DISCUSSÃO

O primeiro caso de EoE foi descrito em 1978, mas só a partir da década de 90 começou a ser melhor investigado, sendo que, em 2007, foi proposto o primeiro consenso definindo os critérios diagnósticos desta entidade, revisados em 2011⁷. Por se tratar de uma patologia relativamente nova, em que as terminologias e classificações são recentes, a literatura brasileira ainda é escassa principalmente no que tange à graduação dos achados endoscópicos e histológicos.

Os desafios inerentes a este tipo de avaliação se devem ao fato dos fragmentos de biópsia serem muito pequenos, apenas três milímetros. E embora o epitélio esofágico esteja disponível uniformemente por todos os espécimes, uma minoria delas contém lâmina própria e muscular da mucosa para análise do processo de remodelação esofágica que se manifesta por fibrose subepitelial, angiogênese e hipertrofia da camada muscular, sendo que tais achados correlacionam-se com a sintomatologia clínica^{8,16}.

Os sintomas encontrados nos pacientes com EoE são secundários ao remodelamento esofágico e estão associados a alterações das propriedades biomecânicas, como redução da função motora e complacência. Pesquisadores têm explorado a utilização de várias técnicas para melhor quantificar as alterações estruturais e suas repercussões, como ultrassom endoscópico, esofagograma baritado e impedanciometria.

Neste último, estudos revelaram uma redução da distensibilidade esofagiana em pacientes com EoE quando comparados com pacientes controle. O grau de distensibilidade não estava relacionado ao grau de infiltração eosinofílica da mucosa, sugerindo que alterações estruturais podem ocorrer independentemente do número de eosinófilos, dificultando a graduação da intensidade da doença utilizando apenas critérios histológicos²¹.

Os pacientes com doenças crônicas têm comportamentos compensatórios que podem mascarar a severidade da doença. Por isso, a necessidade de ferramentas que auxiliem na quantificação do processo de remodelamento, dismotilidade e rigidez esofágica¹².

Estudos prospectivos avaliando crianças e adolescentes relataram marcada dissociação entre quadro clínico e infiltração eosinofílica da mucosa esofágica, e 85% dos pacientes relataram sintomatologia a despeito da remissão histológica. Essa preocupação é importante pois remete a dúvidas sobre quais parâmetros utilizar para seguimento do paciente e acompanhamento da eficácia terapêutica. Hipóteses envolvendo produtos da desgranulação de eosinófilos, induzindo

remodelamento esofágico que resultaria em hiperalgesia, têm sido aventadas²⁰.

Pesquisas observando a história natural da doença concluíram que o aumento do tecido conjuntivo secundário ao remodelamento pode ser em parte responsável pelas alterações da motilidade esofagiana, e poderia explicar a discrepância entre a atividade inflamatória da doença e a persistência de disfagia na maioria dos pacientes²⁵.

Em geral, uma doença crônica pode seguir vários cursos, dentre eles: resolução espontânea permanente, resolução seguida por períodos de recidiva, curso estável, porém fixo, ou seguir uma progressão contínua.

Ensaio terapêuticos verificando a eficácia da fluticasona em uma amostra pediátrica notaram que a atividade da doença sofre flutuações, o que também ocorre em adultos. Outros estudos comprovaram a influência de alérgenos ambientais, como o pólen, no agravamento dos sintomas e também no aumento dos diagnósticos realizados durante esses períodos, indicando que a doença sofre influências sazonais.

A análise das repercussões desses estímulos sobre a mucosa dos pacientes com EoE tem sido um obstáculo para alguns pesquisadores em virtude da dificuldade em obter amostras do compartimento submucoso, pois neste encontra-se espessamento devido à fibrose e ativação vascular. Estes processos refletem o grau de remodelamento induzido pelo processo inflamatório crônico.

Tendo isso em vista muito mais do que contar eosinófilos, a esclerose da submucosa e a eosinofilia, especialmente em esôfago proximal, também deveriam ser critérios maiores no diagnóstico histológico de EoE^{13,24}.

A deposição de colágeno subepitelial tem implicações importantes porque pode estar associado à disfagia e poderia ajudar a explicar e predizer estenoses esofagianas futuras ou dismotilidade.

Ensaio clínicos demonstraram perda da arquitetura epitelial normal com infiltrado linfo-monocitário, redução da expressão de citoqueratinas, hiperplasia epitelial com a presença de células mesenquimais vimentina positivas, e que estas últimas são diretamente proporcionais à quantidade de eosinófilos, grau de fibrose subepitelial e níveis de indutores de remodelamento, como TGF-B1.

As conclusões deste estudo foram que a fibrose associada às células mesenquimais ocorre apenas na EoE, e que drogas que diminuem a infiltração eosinofílica também reduzem

esse processo. No entanto, não existem dados suficientes que afirmem a reversibilidade do remodelamento fibroso sustentado, principalmente após o tratamento^{10,16}.

Este estudo demonstrou que a classificação de Hirano não se correlacionou com a intensidade da infiltração eosinofílica, sendo que esta variou amplamente dentro dos grupos de alterações endoscópicas semelhantes. Este fato pode estar relacionado à indisponibilidade do compartimento submucoso nas biópsias da amostra.

CONCLUSÃO

Os critérios histológicos foram válidos para definição diagnóstica da EoE. No entanto, o sistema de classificação endoscópica proposto por Hirano não se correlacionou com os parâmetros histológicos analisados.

Portanto, sugerimos a avaliação dos compartimentos submucosos para quantificação do processo inflamatório crônico, seja através de biópsias mais profundas como através da ecoendoscopias na tentativa de direcionar o acompanhamento dos pacientes, avaliando também a eficácia terapêutica e que os achados endoscópicos na EoE fossem padronizados em graus de intensidade, assim como é feito para as gastrites na classificação de Sidney¹⁷.

REFERÊNCIAS

1. Aceves S. Tissue remodeling in patients with eosinophilic esophagitis: What lies beneath the surface? *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128:1047-9.
2. Aceves SS, Chen D, Newbury RO, Dohil R, Bastian J, Broide DH. Mast cells infiltrate the esophageal smooth muscle in eosinophilic esophagitis, express TGFb1 and increase esophageal smooth muscle contraction. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126:1198-204.
3. Almansa C, Krishna M, Buchner AM, Ghabril MS, Talley N, DeVault KR, et al.. Seasonal distribution in newly diagnosed cases of eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104: 828.
4. Arora AS, Yamazaki K. Eosinophilic esophagitis: asthma of the esophagus? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(7):523-530.
5. Collins, MH, Blanchard C, Abonia JP, Kirby C, Akers R, Wang N, et al.. Clinical, pathologic, and molecular characterization of familial eosinophilic esophagitis compared with sporadic cases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6: 621.
6. Ferreira CT, Goldani HA. Contribution of endoscopy in the management of eosinophilic esophagitis. *World J Gastrointest Endosc*. 2012; 4(8): 347-355.
7. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al.. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133: 1342-1363.
8. García-Compeán D, González González JA, Marrufo García CA, Flores Gutiérrez JP, Barboza Quintana O, Galindo Rodríguez

G, et al.. Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: A prospective study. *Dig Liver Dis.* 2011; 43: 204.

9. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves NM, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic esophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut.* 2013; 62: 489-495.
10. Kagalwalla AF, Akhtar N, Woodruff SA, Rea BA, Masterson JC, Mukkada V, et al. Eosinophilic esophagitis: epithelial mesenchymal transition contributes to esophageal remodeling and reverses with treatment. *J Allergy Immunol.* 2012; 129:1387-1396.
11. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, Dellon ES. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: A meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2012; 10: 988-996.
12. Kwiatek MA, Hirano I, Kahrilas PJ, Rothe J, Luger D, Pandolfino JE. Mechanical properties of the esophagus in eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2011; 140:82-90.
13. Lee S, De Boer WB, Naran A, Leslie C, Raftopoulos S, EeH, Kumarasinghe MP. More than just counting eosinophils: proximal oesophageal involvement and subepithelial sclerosis are major diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *J Clin Pathol.* 2010; 63: 644-647.
14. Liacouras CA, Bonis P, Putnam PE, Straumann A, Ruchelli E, Gupta SK, et al.. Summary of the First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45:370-391.
15. Liacouras C, Furuta G, Hirano I, Atkins D, Attwood S, Bonis P, et al.. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128: 3-20.
16. Lucendo AJ, Arias A, Rezende LC, Yague-Compadre JL, Mota-Huertas T, Gonzalez-Castillo S, et al. Subepithelial collagen deposition, profibrogenic cytokine gene expression, and changes after prolonged fluticasone propionate treatment in adult eosinophilic esophagitis: A prospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128:1037-46.
17. Mainguet P, Jouret A, Haot J. The "Sidney System", a new classification of gastritis. *Gastroenterol Clin Biol.* 1993; 17:T13-7.
18. Mulder DJ, Hurlbut DJ, Noble AJ, Justinich CJ. Clinical features distinguish Eosinophilic and Reflux-induced Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 56: 263-270.
19. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med.* 2004; 351:940.
20. Pentiuk S, Collins MH, Rothenberg ME. Dissociation between symptoms and histological severity in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48(2):152-60.
21. Read AS, Pandolfino JE. Biomechanics of esophageal function in eosinophilic esophagitis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2012; 18(4):357-364.
22. Rothenberg ME, Spergel JM, Sherrill JD, et al.. Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis. *Nat Genet.* 2010; 42:289
23. Roy-ghanta S, Larosa DF, Katzka DA. Atopic characteristics of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008; 6: 531.
24. Straumann A. The natural history and complications of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2008; 18: 99-118.
25. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: A follow-up of 30 adult patients for up 11.5 years. *Gastroenterology* 2003; 125:1660-1669.
26. Van Rhijn BD, Verheij J, Smout A, Brendenoord AJ. Rapidly increasing incidence of eosinophilic esophagitis in a large cohort. *Neurogastroenterol Motil.* 2013; 25: 47-e5.