

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA



**ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA:
¿OTRA FORMA CLÍNICA DE POLINOSIS?**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

AUTOR: DAVID CALVO GÓMEZ

TUTORA: ALICIA ARMENTIA MEDINA

CURSO 2016-2017

VALLADOLID, MAYO 2017

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. RESUMEN | 3 |
| 2. INTRODUCCIÓN | 3 |
| 2.1. Esofagitis eosinofílica | 3 |
| 2.2. Objetivos | 5 |
| 3. MATERIAL Y MÉTODOS | 6 |
| 4. RESULTADOS | 6 |
| 4.1. Etiopatogenia | 6 |
| 4.2. Aeroalérgenos..... | 10 |
| 4.3. Papel de los eosinófilos en la esofagitis eosinofílica | 13 |
| 4.4. Tratamiento | 14 |
| 5. DISCUSIÓN | 15 |
| 6. CONCLUSIONES..... | 18 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA | 18 |

1. RESUMEN

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad emergente en nuestro medio, en la que se produce una inflamación inmunoalérgica crónica a nivel del esófago, que ocasiona una disfunción esofágica y se caracteriza por un infiltrado de eosinófilos a nivel del esófago. Constituye la principal causa de disfagia en niños y adultos jóvenes. Se considera que está producida por reacciones de hipersensibilidad tipo I (IgE) y tipo IV (Th2) que serían desencadenadas por alimentos o aeroalérgenos, sin ser mutuamente excluyentes. Se pretende revisar los últimos avances en el conocimiento de su fisiopatología y valorar el papel de aeroalérgenos como el polen en su etiopatogenia. Hay numerosas evidencias que indican que los aeroalérgenos podrían ser los responsables de la clínica de muchos pacientes afectados de EE. Aquellos pacientes sensibilizados frente al polen podrían beneficiarse de un tratamiento con inmunoterapia específica dirigida, al igual que lo hacen pacientes con rinitis alérgica o asma. Se debe seguir investigando en métodos preventivos y terapéuticos más seguros y eficaces para frenar esta patología en crecimiento.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

La esofagitis eosinofílica (EE) es una enfermedad inflamatoria inmunoalérgica crónica del esófago caracterizada por la presencia de eosinófilos en la mucosa esofágica. Se ha considerado una forma de alergia alimentaria debido a que parecía que sus agentes causantes más frecuentes serían los alimentos, que causarían la disfunción esofágica debido a una respuesta anómala. Su etiología no está clara, pero se ha demostrado una fuerte asociación familiar y se ha relacionado con enfermedades atópicas como rinitis alérgica, asma, dermatitis atópica o alergia alimentaria (1).

El primer caso fue descrito en 1977 (2, 3, 4) y en 1993 se define la esofagitis eosinofílica primaria y se excluye de la gastroenteritis eosinofílica (4, 5). En los últimos años han sido muchos los estudios realizados por gastroenterólogos,

alergólogos e inmunólogos para comprender mejor la fisiopatología de la enfermedad.

La incidencia de la esofagitis eosinofílica va en aumento, aunque no está claro si se debe a un verdadero aumento de la enfermedad o si es debido a una mayor concienciación por parte de los clínicos. Su prevalencia se estima en 1/1000, probablemente se encuentra infraestimada (6). Se ha descrito en niños y adultos (sobre todo entre 30 y 40 años). Es más frecuente en varones con una relación 3:1 (4, 6).

A nivel histológico se caracteriza por la presencia de eosinófilos en el epitelio escamoso esofágico (más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento en al menos 5 biopsias) (1). Es una eosinofilia limitada al esófago, parcheada (6). En este infiltrado inflamatorio también se incluyen mastocitos, basófilos y linfocitos Th2 (7). Se cree que en su patogenia estarían implicados mecanismos de hipersensibilidad tipo I mediado por IgE y tipo IV mediado por Th2 que serían desencadenados por alimentos o aeroalérgenos, sin ser mutuamente excluyentes (4). En la respuesta inflamatoria de los linfocitos Th2 participan diversas moléculas como: IL-5, IL-4, IL-13, IL-15, TSLP y eotaxina-3. Debido a este estado de inflamación continuada el esófago sufre una fibrosis y remodelación de su estructura progresiva.

Cursa con síntomas que van desde la disfagia intermitente de larga evolución hasta episodios de impactación alimentaria (en ocasiones requieren una endoscopia urgente para su resolución) que limitan la calidad de vida del paciente. En la edad pediátrica suele manifestarse como un rechazo a la comida, intolerancia, ardor, vómitos, regurgitación, dolor abdominal, dificultad para ganar peso y retraso en el crecimiento. Mientras que en pacientes jóvenes y adultos predomina la disfagia, dolor retroesternal, dolor torácico e impactación alimentaria. Según progresa la enfermedad las manifestaciones de disfunción esofágica dejan paso a los síntomas de fibrosis esofágica (6, 8). Es frecuente que los pacientes adultos adapten inconscientemente sus hábitos alimentarios para contrarrestar sus síntomas como beber mucho agua con las comidas, masticar demasiado los alimentos o cortar la comida en trozos muy

pequeños. En caso de sospecha de EE es muy importante preguntar por estos aspectos (a modo de screening) para no pasar por alto la enfermedad (6).

El diagnóstico se basa en la clínica y en la endoscopia con biopsia esofágica, junto con la exclusión de otros procesos que pueden causar eosinofilia como por ejemplo el reflujo gastroesofágico o las gastroenteritis eosinofílicas. En la endoscopia podemos encontrar una mucosa normal, o cambios sugestivos de la enfermedad como anillos mucosos (traquealización esofágica), surcos longitudinales, exudado granular, fragilidad mucosa o estenosis. Es importante evaluar la posibilidad de alergia alimentaria.

Entre las opciones terapéuticas disponibles para la esofagitis eosinofílica, se incluyen modificaciones dietéticas, fármacos como los inhibidores de la bomba de protones (IBP) o esteroides tópicos (fluticasona, budesonida) y dilatación endoscópica. (9) El análisis molecular por técnica de microarrays y el estudio de las biopsias de esófago podrían ser útiles para detectar que alérgenos estarían implicados y realizar un tratamiento con inmunoterapia específica dirigida.

La esofagitis eosinofílica constituye ya la segunda causa más frecuente de esofagitis crónica después de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la causa más frecuente de disfagia en niños y adultos jóvenes (2, 8). Los síntomas suelen recurrir, pero el pronóstico es bueno. No se ha descrito asociación a neoplasias (10).

2.2. OBJETIVOS

En esta revisión se pretenden exponer los últimos avances en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, así como valorar el papel del polen y otros aeroalérgenos en su etiología. El interés de conocer la implicación del polen u otros aeroalérgenos en la etiopatogenia de la esofagitis eosinofílica radica en que si estos fuesen los causantes de la enfermedad en determinados pacientes, estos podrían beneficiarse de un tratamiento con inmunoterapia específica dirigida, al igual que lo hacen pacientes con rinitis alérgica o asma.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para este trabajo se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica de artículos de investigación biomédica en el motor de búsqueda PubMed, seleccionando artículos en inglés y en castellano, que tratasen sobre esofagitis eosinofílica y especialmente los que hacían mención a su etiopatogenia y a la posible implicación de aeroalérgenos como el polen en su etiología. Dada la gran cantidad de artículos que se publican cada año y la constante evolución en el conocimiento de esta enfermedad, se ha centrado la búsqueda en artículos publicados en los últimos cinco años. Se ha consultado la información disponible en las últimas ediciones de tratados de medicina general. La Dra. Alicia Armentia ha cedido material complementario de los estudios que está llevando a cabo sobre la implicación del polen en la esofagitis eosinofílica, así como varias imágenes que ha obtenido fruto de sus investigaciones.

4. RESULTADOS

4.1. ETIOPATOGENIA

Como ya hemos mencionado, en la EE intervienen mecanismos de hipersensibilidad tipo I mediado por IgE y tipo IV mediado por Th2 que serían desencadenados por alimentos o aeroalérgenos, sin ser mutuamente excluyentes. Sin embargo, según algunos estudios el rol de la IgE en la EE no está claro (11), mientras que otros van más allá y defienden que la IgE no interviene en su patogenia (7, 12)

En la EE se ha identificado una disfunción en la barrera del epitelio esofágico de forma que los alérgenos pueden penetrar a través de la mucosa esofágica, potenciando la sensibilización alérgica y posteriormente generando una respuesta inmunoalérgica (4). Esta disfunción de la barrera mucosa esofágica parece deberse a una disregulación de la desmogleína-1, que se acompaña de una liberación de eotaxina-3 y de linfopoyetina tímica estromal (TSLP) por parte del tejido esofágico, aumento de IL-13, descenso de filagrina y aumento del CAPN14 (miembro de la familia de las calpainas implicadas en la biología de los fibroblastos). Además también se ha demostrado una permeabilidad

aumentada y unos espacios intercelulares dilatados en muestras de esófago en pacientes afectos de EE (4). Esta disfunción de la barrera mucosa esofágica parece ir en concordancia con la prevalencia aumentada de EE en pacientes con Síndrome de Marfan y Ehlers-Danlos (12). Si persiste la esofagitis se produce fibrosis del esófago y se han implicado en esta fibrosis y remodelación al TGF- β y el TNF- α . Además de los eosinófilos parece que intervienen en la inflamación mastocitos y linfocitos B y T con un perfil claro de citoquinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) (1, 4).

Se ha demostrado que la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) se encuentra sobreexpresada por las células del epitelio esofágico en pacientes afectos de EE con inflamación activa (4, 13). La TSLP es una citoquina similar a la IL-7, con una función hematopoyética. Estimula la respuesta Th2 en patologías alérgicas, desempeñando un papel muy importante en la patogenia de la EE (11). Se sabe que la TSLP conduce la respuesta inflamatoria en diversas patologías gastrointestinales como la enfermedad celíaca, pero también en otras afecciones alérgicas como el asma o la dermatitis atópica (7, 13). Se han identificado polimorfismos en el gen de la TSLP asociados con el desarrollo de EE. El receptor de la TSLP se encuentra en un pseudoautosoma lo que podría explicar el predominio por el sexo masculino de la EE (3:1) (11). Este receptor es expresado por linfocitos Th2, mastocitos, LNK, basófilos y eosinófilos. Por lo tanto, la barrera de células epiteliales del esófago interviene activamente en la patogenia de la EE al regular la expresión de TSLP, cuya expresión podría estar inducida por determinados antígenos alimentarios o aeroalérgenos (13).

En la EE parece iniciarse un círculo vicioso de exposición a alérgeno → inflamación → alteración de la integridad de la mucosa que favorece a su vez la exposición al alérgeno, con una predisposición genética de fondo y con la posible coexistencia de reflujo ácido (7) (*Ver imagen 1*). Con el tiempo este estado de inflamación continuada hace que se vaya produciendo una fibrosis y una remodelación del esófago.

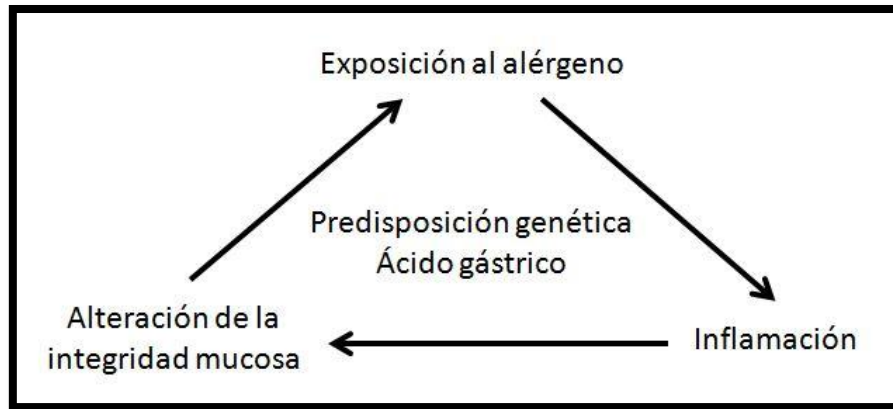


Imagen 1. Círculo inflamatorio de la Esofagitis Eosinofílica. Adaptado de Hill, DA. 2016 (7)

Se ha propuesto una predisposición genética para desarrollar esta patología, de modo que múltiples genes (que no siguen el patrón clásico de herencia mendeliana) con efecto protector o causante, interaccionarían entre sí y se verían influenciados por las condiciones del medio. En el caso de tener un hermano afecto el riesgo de desarrollar EE es 80 veces mayor respecto a la población general (14).

Muchos pacientes con EE además de disfagia e impactación de alimentos, sufren rinoconjuntivitis, dermatitis atópica y asma asociada (7) y la sensibilidad a aeroalérgenos se detecta hasta en el 87% . Su fenotipo es igual tanto estén o no sensibilizados también a alimentos y en muchas ocasiones las exacerbaciones de la EE son estacionales (15). En estudios retrospectivos se observa que hay una mayor tasa de nuevos diagnósticos en los meses de abril y mayo comparado con otros meses del año (1). Mientras que los niños con EE presentan más sensibilización a alimentos, los adultos están más sensibilizados a aeroalérgenos (1, 6, 16). Sin embargo en un estudio transversal sobre 35 niños (con una mediana de edad de 10 años), el 68.5% estaban sensibilizados frente a aeroalérgenos, mientras que solo el 45.7% estaban sensibilizados a alimentos (17). Los alimentos involucrados con más frecuencia son: leche, trigo, huevo, carne de vaca y carne de pollo (5, 6).

Se ha descrito el caso de una paciente con asma de difícil control en la que se mejoró su sintomatología asmática tras el tratamiento de su esofagitis

eosinofílica, por lo que podría existir una comorbilidad entre ambas patologías (18).

Se ha descrito un aumento de la incidencia de la enfermedad celíaca en pacientes con EE, así como 3 casos de EE que se resolvieron con una dieta libre de gluten. Por tanto podría haber un posible solapamiento entre las dos enfermedades y habría que investigar enfermedad celíaca en pacientes con EE que podrían beneficiarse de una dieta libre de gluten. (19).

También se ha involucrado a la microbiota en la EE, puesto que antibióticos a edades precoces aumentan la incidencia de EE. Se ha visto un aumento de *Haemophilus*, *Neisseria* y *Corynebacterium* en el esófago de pacientes con EE, aunque no está muy claro si esto es causa o resultado de la inflamación alérgica (11). En caso de desempeñar un rol en la patogénesis de la EE, la manipulación de la microbiota podría emplearse en restablecer la tolerancia oral, prevenir y/o tratar la EE (4).

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) se asocia inversamente con otras enfermedades alérgicas como la dermatitis atópica, asma y rinitis alérgica. Esto se ha demostrado también para la EE. Por lo que, *H. pylori* podría ser un factor protector para el desarrollo de estas patologías (9).

No hay un claro consenso en la utilidad de las pruebas alergológicas para el diagnóstico etiológico de la EE, mientras hay autores que indican su falta de utilidad otros trabajos si las creen necesarias e incluso indican la eficiencia de las técnicas moleculares de detección de alérgenos, para dirigir de forma menos empírica la exclusión de alimentos implicados.

Se han desarrollado anticuerpos monoclonales frente a algunas de las dianas terapéuticas anteriormente descritas:

- Anti IL-5: mepolizumab, reslizumab. La IL-5 estimula específicamente el crecimiento, activación y diferenciación de los eosinófilos (4). No han demostrado mejorar la clínica, sólo una disminución de eosinófilos a nivel histológico. Esto demuestra la importancia de otras citoquinas y células implicadas. (6, 11). No son útiles debido a caminos redundantes para el reclutamiento y activación de los eosinófilos (12).

- Anti TNF- α : infliximab (6). No ha demostrado eficacia.
- Anti IgE: omalizumab (6,10) No ha demostrado mejoría a nivel histológico ni endoscópico.
- Anti-CRTH: bloquea al receptor de prostaglandina 2 presente en LTh2, basófilos y eosinófilos. (12). Ligera mejoría clínica y descenso del número de eosinófilos.
- Anti IL 13: QAX576. Ha mostrado únicamente un descenso en el infiltrado eosinofílico (2).

4.2. AEROALÉRGENOS

Los aeroalérgenos son proteínas o glucoproteínas pequeñas de entre 10 y 60 KDa con una buena solubilidad en medios acuosos que facilita su liberación. (20). En la EE, clásicamente se ha considerado la implicación de alérgenos alimentarios dejando en un segundo plano la posible implicación de aeroalérgenos como el polen. Prácticamente todos los artículos mencionan los aeroalérgenos, pero muy pocos van más allá. Se ha comprobado que no todos los pacientes adultos alcanzan la remisión al recibir dietas de eliminación o dietas elementales (basadas en aminoácidos), esto podría deberse a falta de adherencia terapéutica o bien a otros desencadenantes alérgicos como los aeroalérgenos (1, 4). El polen no solamente es inhalado por el organismo, sino que una parte se deposita en la mucosa nasal y orofaríngea junto con el moco y la saliva. Esta saliva y moco se deglute y finalmente el polen entra en contacto con la mucosa esofágica del mismo modo que ocurre con los alimentos. Además este polen puede estar presente en la superficie de muchas frutas y verduras.

De esta forma la respuesta inflamatoria de la mucosa del esófago en el caso de pacientes con elevados anticuerpos a alérgenos del polen y empeoramiento de la EE estacional (6, 7, 8, 16) pudiera deberse a la deglución de pólenes atmosféricos e intrusión en la mucosa esofágica del tubo polínico. Los defectos a nivel de la barrera mucosa del epitelio esofágico (como el déficit de desmogleína) facilitarían la entrada de polen y otros alérgenos. Estudios

histológicos han demostrado una alta porosidad y separación de las células de la mucosa esofágica en pacientes con EE.

En el esófago el polen encontraría unas condiciones favorables de humedad, pH y temperatura, similares a las que existen en el estigma de la flor en el momento de la polinización que permiten que este polen extraiga su tubo polínico liberando los aeroalérgenos que contiene.

Hay que tener en cuenta el polen no se tiñe con las tinciones habitualmente empleadas en histología humana, por tanto, cuando se examinan biopsias de esófago con sospecha de EE no se valora de manera sistemática la presencia de pólenes en la mucosa esofágica. Para esto se requieren tinciones especiales como la tinción de siroflúor (fluorocromo aislado del azul de anilina) que se une a la calosa, un polisacárido del tubo polínico. Mediante esta técnica histológica vegetal se puede demostrar la calosa, que fluorescerá en los tubos polínicos de un color azul-verdoso (21). En las biopsias de pacientes con esofagitis eosinofílica en los que se ha identificado una alergia a aeroalérgenos se ha demostrado la presencia de pólenes y tubos polínicos entre las células de la mucosa esofágica (*ver imágenes 2 y 3*). También se ha puesto de manifiesto la presencia de pólenes mediante técnicas de microscopía electrónica (*Ver imagen 4*).

También se ha descrito que la sensibilización a algún alérgeno alimentario pudiera deberse a una reactividad cruzada con pólenes que han sido previamente inhalados, dado que la mayoría de pacientes con EE presentan alergias respiratorias (4).

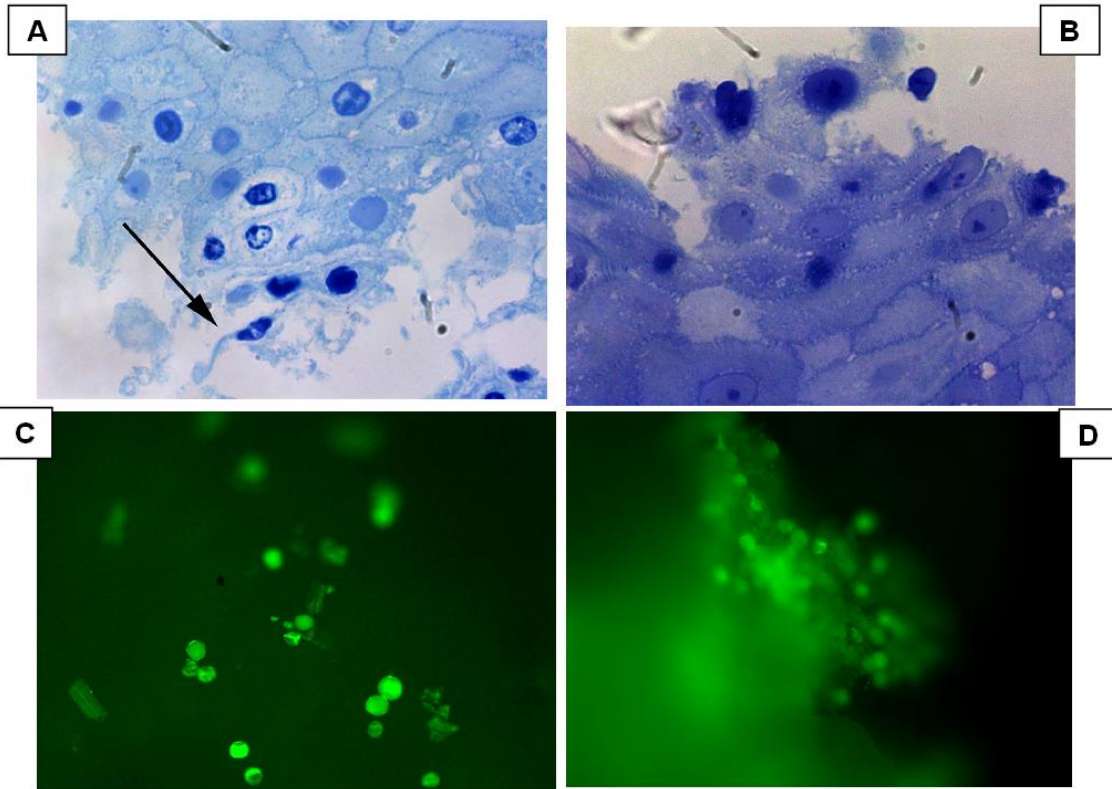


Imagen 2. A (50 μm) y B (20 μm): Secciones semifinas con azul de toluidina. Impactaciones vegetales y mucosa esofágica mostrando células espinosas dañadas. La flecha señala tubos polínicos. C (200 μm) y D (200 μm): Epifluorescencia que muestra polen, esporas y otros elementos vegetales en la superficie de biopsias esofágicas antes de la fijación histológica. (Imagen cedida por la Dra. Alicia Armentia).

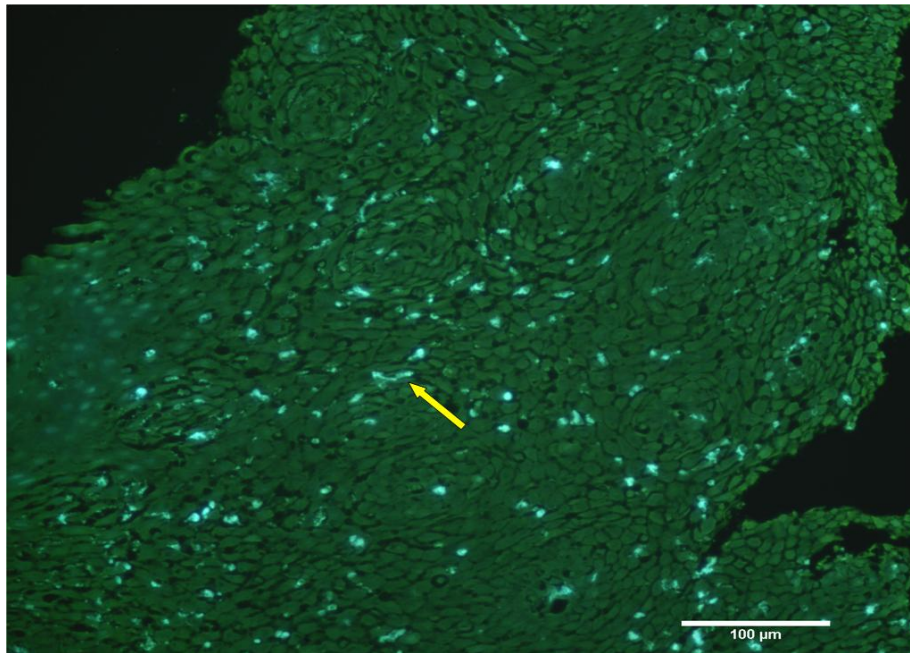


Imagen 3. Detección de calosa (puntos de fluorescencia con siroflúor) del tubo polínico (flecha) en mucosas de esófago en paciente afecto de EE. Células epiteliales dañadas y espacios intercelulares. (Imagen cedida por la Dra. Alicia Armentia).

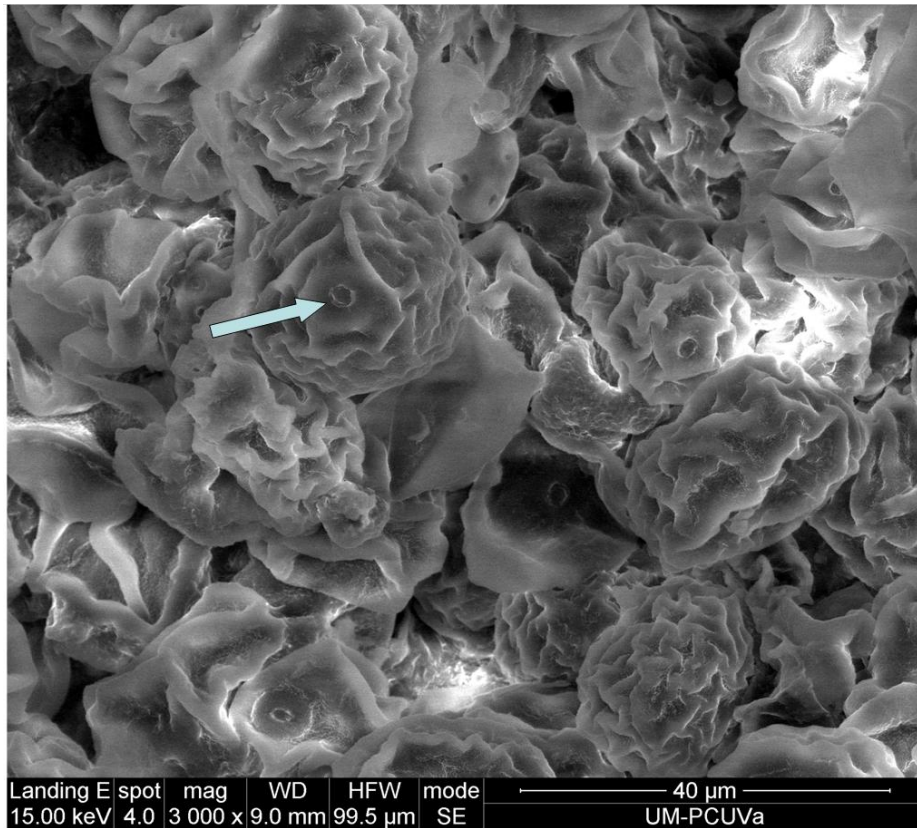


Imagen 4. Microimpactación compuesta principalmente por granos de polen infiltrando los espacios intercelulares. La flecha señala el anillo característico del polen de hierba (Imagen cedida por la Dra. Alicia Armentia).

4.3. PAPEL DE LOS EOSINÓFILOS EN LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

El eosinófilo es un granulocito bilobulado y nucleado. El tracto gastrointestinal es el principal órgano hematopoyético al que se dirigen estas células. Para diagnosticar la EE se requieren más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento en el epitelio esofágico. En la EE, los eosinófilos son estimulados por la eotaxina-3 (que liberan las células del epitelio esofágico), la IL-5, el TNF- α y la histamina. Los eosinófilos constituyen las últimas células efectoras en la EE (4). Sin embargo, hay estudios que indican que los eosinófilos, pese a constituir un criterio diagnóstico, no son esenciales para desarrollar la enfermedad (6). Dado que la terapia biológica dirigida contra los eosinófilos no es suficiente para hacer remitir por completo la enfermedad, se pone de manifiesto que estos eosinófilos podrían no ser esenciales para el desarrollo y/o mantenimiento de la EE.

Por otro lado, los mastocitos, que también se encuentran elevados en la EE, liberan mediadores muy similares a los eosinófilos como la IL-4, IL-5, IL-13 y TGF- β (4). Estos mastocitos, a diferencia de los eosinófilos, residen en condiciones normales en el esófago. Cuando se activan en pacientes con EE desempeñan un rol central en el remodelado tisular y en la contracción anormal del músculo liso esofágico (mediado por la liberación de TGF- β). Según esto los eosinófilos no serían las únicas células responsables del daño tisular.

4.4. TRATAMIENTO

Las modificaciones dietéticas, los IBP y los corticoides tópicos (fluticasona y budesonida), han demostrado ser opciones efectivas de tratamiento para conseguir y mantener la remisión de la enfermedad, por lo que deben ser ofrecidas tanto a niños como a adultos con esofagitis eosinofílica (9). Los corticoides orales solo se usarían en emergencias (6). El tratamiento inmunológico de la EE con anti IL-5, anti TNF-alfa, anti IgE o anti CRTH, aunque parece ser bien tolerado, carece de evidencia de mejoría clínica e histológica sostenida.

Los IBP disminuyen la eosinofilia mucosa mediante 3 mecanismos: 1) el omeprazol bloquea la liberación de eotaxina 3 (8); 2) mejora la función de barrera; 3) disminuye la eosinofilia debida al reflujo (2).

El análisis molecular por técnica de microarrays y el estudio de las biopsias de esófago podrían ser útiles para detectar qué alérgenos estarían implicados y realizar un tratamiento con inmunoterapia específica dirigida. (*Ver Imagen 5*). Con esta inmunoterapia se pretende que el paciente recupere la tolerancia frente a esas sustancias y de esta forma evitar que desencadenen reacciones de hipersensibilidad que perpetuarían el estado inflamatorio a nivel esofágico.

Hay trabajos en los que se expone que la inmunoterapia no está indicada en la EE, esto no debe confundirnos, ya que en estos trabajos denominan “inmunoterapia” a la desensibilización o inducción de tolerancia con alimentos (22). Mientras que la inmunoterapia con aeroalérgenos, tiene una eficacia probada en otras enfermedades alérgicas.

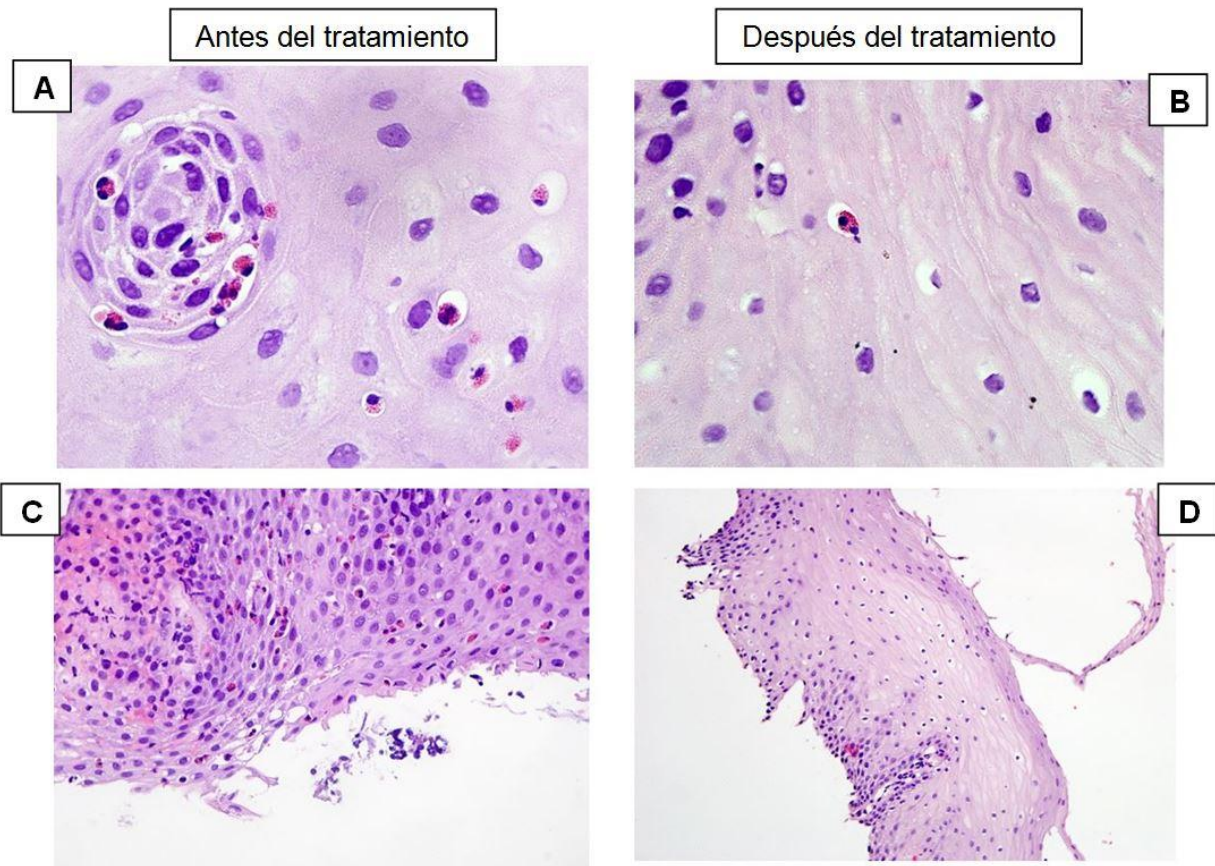


Imagen 5. A. Biopsia de esófago 100 aumentos en donde se aprecia un típico absceso eosinofílico.

B. Biopsia de esófago proximal del mismo paciente tras un año de inmunoterapia y dieta dirigida.

C. Biopsia de esófago proximal, 100 aumentos, con eosinofilia >15%, antes del tratamiento dirigido.

D. Biopsia de esófago proximal del mismo paciente tras un año de inmunoterapia y dieta dirigida por arrays 40 aumentos. (Imagen cedida por la Dra. Alicia Armentia).

5. DISCUSIÓN

La EE es una patología emergente muy estudiada en los últimos años, sin embargo, hasta el momento, no se ha identificado ninguna molécula o vía de señalización imprescindible mediante la cual si se bloquea se detenga la enfermedad. El hecho de que bloquear una molécula suponga una respuesta parcial (como descenso del infiltrado de eosinófilos, disminución parcial de la clínica...) pero no frene por completo la enfermedad pone de manifiesto que probablemente haya vías de señalización redundantes de manera que si conseguimos bloquear una de ellas farmacológicamente, el resto de vías

seguirán actuando y por tanto la respuesta no será completa. Debido a esto se debe seguir investigando la fisiopatología de la enfermedad para intentar descubrir (si la hubiese) alguna vía de señalización imprescindible, y en tal caso poder diseñar un tratamiento específico para bloquearla y así detener el curso natural de la esofagitis eosinofílica. De no existir una vía de señalización imprescindible, sería necesario un tratamiento orientado a suprimir más de una vía señalización en la cascada inflamatoria de tipo Th2. Por ejemplo, en este momento se está realizando un ensayo clínico con Dupilumab dirigido frente a la IL-4 e IL-13 (4). La TSLP es uno de los mediadores más importantes en la EE (así como en otras enfermedades de origen alérgico) y la actuación sobre esta molécula podría tener unos resultados prometedores, sin embargo todavía no se ha desarrollado una terapia que actúe frente a la TSLP.

Son numerosas las evidencias que ponen de manifiesto que los aeroalérgenos serían los desencadenantes de la EE en determinados pacientes. Los sujetos afectados de EE tienen tasas más altas de sensibilización a aeroalérgenos que la población general (23). Se han descrito exacerbaciones estacionales de la clínica en los meses de abril y mayo. Se han conseguido desarrollar modelos de ratones con EE, mediante la sensibilización a *Aspergillus fumigatus* y también con determinados insectos (4). Mejoría clínica de pacientes sensibilizados a aeroalérgenos tratados mediante inmunoterapia. Por último, no todos los pacientes adultos alcanzan la remisión al recibir dietas de eliminación o dietas elementales (basadas en aminoácidos).

Teniendo en cuenta los resultados aportados, parece bastante probable que el polen y otros aeroalérgenos sean los responsables de la clínica en determinados grupos de pacientes sensibilizados (especialmente en pacientes adultos). De modo que habría pacientes sensibilizados frente a algún alimento y pacientes sensibilizados a algún alérgeno ambiental, sin ser mutuamente excluyentes. Por tanto, ante un paciente diagnosticado de EE, habría que considerar estos aeroalérgenos junto a los alimentos habitualmente estudiados como causantes de la reacción alérgica y de este modo poder ofrecer la opción terapéutica más adecuada. Es posible que lo que conocemos actualmente como EE represente un grupo de enfermedades heterogéneas del esófago más que una única enfermedad.

Pese a que los resultados parecen prometedores, todavía son pocas las investigaciones que han valorado el papel de los aeroalérgenos en la EE y el posible beneficio de una inmunoterapia dirigida, por lo que se deberían seguir realizando más estudios orientados a determinar la implicación del polen y otros aeroalérgenos en esta patología.

Dado que la mucosa esofágica y bronquial comparten un origen embrionario común, podrían responder con unos mecanismos inflamatorios similares frente a los alérgenos ambientales y alimentarios. De este modo el asma alérgico y la EE podrían tener una respuesta equivalente a un tratamiento con inmunoterapia dirigida. La posibilidad de poder tratar a estos pacientes mediante inmunoterapia dirigida resulta muy interesante, ya que se trataría de un tratamiento etiológico y curativo de la enfermedad, al recuperar el paciente la tolerancia a las sustancias responsables. A diferencia de los otros tratamientos disponibles actualmente, la inmunoterapia presenta unos efectos adversos muy reducidos y no disminuye la calidad de vida de los pacientes. Por ejemplo, los corticoides presentan numerosos efectos secundarios y las dietas de eliminación disminuyen la calidad de vida del paciente, más aún si tenemos en cuenta que muchos de estos pacientes son niños en crecimiento. Todo esto pone de manifiesto la necesidad de desarrollar métodos preventivos y terapéuticos más seguros y eficaces para frenar esta patología en crecimiento.

Sería interesante valorar la inclusión de tinciones especiales (como la tinción de siroflúor) en el análisis sistemático de biopsias de mucosa esofágica con el objetivo de detectar tubos polínicos, puesto que no se tiñen con las tinciones habitualmente empleadas en laboratorio. De esta forma se podría valorar con más precisión la implicación de aeroalérgenos en el desarrollo de EE en cada paciente.

Pese a que dé nombre a la enfermedad y constituya un criterio diagnóstico es posible que el eosinófilo no sea parte imprescindible en la patogenia de la EE o bien no juegue un papel dañino en ésta. Que la terapia biológica dirigida contra los eosinófilos no sea suficiente para remitir por completo la enfermedad pone de manifiesto que estos eosinófilos no son esenciales para el desarrollo y/o mantenimiento de la EE.

6. CONCLUSIONES

Actualmente la EE carece de un tratamiento etiológico y curativo, por lo que se debe seguir investigando en su búsqueda. Uno de estos tratamientos lo podría constituir la inmunoterapia. Dado que muchos pacientes parecen estar sensibilizados frente a aeroalérgenos y éstos ser los causantes de su clínica, se debería investigar esta posibilidad, para que en tal caso puedan beneficiarse también de una inmunoterapia dirigida. Se deben seguir realizando estudios orientados a determinar la implicación del polen y otros aeroalérgenos en esta patología. Hasta el momento no hay un test validado capaz de detectar con fiabilidad el alérgeno responsable de la EE, su desarrollo sería de una gran utilidad tanto para dirigir las dietas de exclusión como para elaborar un tratamiento de inmunoterapia específico para cada paciente.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ridolo E, Montagni M, Olivieri E, Rogkakou A, De' Angelis GL, Canonica GW. Eosinophilic esophagitis: which role for food and inhalant allergens? *Asia Pac Allergy*. octubre de 2012;2(4):237-41.
2. Richter JE. Current Management of Eosinophilic Esophagitis 2015. *J Clin Gastroenterol*. febrero de 2016;50(2):99-110.
3. Martín Armentia S. Asma alérgico, esofagitis eosinofílica y enfermedad celíaca ¿Qué tienen en común? Estudio molecular por arrays. (Tesis doctoral). Valladolid. Universidad de Valladolid. 2015.
4. Leung J, Beukema KR, Shen AH. Allergic mechanisms of Eosinophilic oesophagitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. octubre de 2015;29(5):709-20.
5. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester IR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci*. 1993;38:109-16.
6. Cianferoni A, Spergel J. Eosinophilic Esophagitis: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. abril de 2016;50(2):159-74.

7. Spergel JM. An allergist's perspective to the evaluation of Eosinophilic Esophagitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* octubre de 2015;29(5):771-81.
8. Miehke S. Clinical features of Eosinophilic esophagitis in children and adults. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* octubre de 2015;29(5):739-48.
9. von Arnim U, Wex T, Link A, Messerschmidt M, Venerito M, Miehke S, et al. Helicobacter pylori infection is associated with a reduced risk of developing eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* abril de 2016;43(7):825-30.
10. Sodikoff J, Hirano I. Therapeutic strategies in eosinophilic esophagitis: Induction, maintenance and refractory disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* octubre de 2015;29(5):829-39.
11. Cianferoni A, Spergel JM, Muir A. Recent advances in the pathological understanding of eosinophilic esophagitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(12):1501-10.
12. Hill DA, Spergel JM. The Immunologic Mechanisms of Eosinophilic Esophagitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* febrero de 2016;16(2):9.
13. Chandramouleeswaran PM, Shen D, Lee AJ, Benitez A, Dods K, Gambanga F, et al. Preferential Secretion of Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) by Terminally Differentiated Esophageal Epithelial Cells: Relevance to Eosinophilic Esophagitis (EoE). *PLoS ONE.* 2016;11(3):e0150968.
14. Cianferoni A, Spergel JM. From genetics to treatment of eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* octubre de 2015;15(5):417-25.
15. Jensen ET, Dellon ES. Environmental and infectious factors in eosinophilic esophagitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* octubre de 2015;29(5):721-9.
16. McGowan EC, Platts-Mills TA. Eosinophilic Esophagitis From an Allergy Perspective: How to Optimally Pursue Allergy Testing & Dietary Modification in the Adult Population. *Curr Gastroenterol Rep.* noviembre de 2016;18(11):58.
17. Rezende ERM de A, Barros CP, Ynoue LH, Santos AT, Pinto RMC, Segundo GRS. Clinical characteristics and sensitivity to food and inhalants

among children with eosinophilic esophagitis. BMC Res Notes. 20 de enero de 2014;7:47.

18. Gomez Torrijos E, Rodriguez Sanchez J, Mendez Díaz Yesica C, Borja Segade JM, Galindo Bonilla PA, Feo-Brito JF, et al. Eosinophilic Esophagitis: A New Possible Comorbidity in Difficult-to-Control Asthma? J Investig Allergol Clin Immunol. 2016;26(2):139-41.

19. Johnson JB, Boynton KK, Peterson KA. Co-occurrence of eosinophilic esophagitis and potential/probable celiac disease in an adult cohort: a possible association with implications for clinical practice. Dis Esophagus. noviembre de 2016;29(8):977-82.

20. Rozman, C. "Farreras: Medicina Interna" 17ª ed. Barcelona: Elsevier; 2012.

21. Ramírez A, Dios J de, García R, I M. Detección histoquímica de calosa sobre secciones de *Olea europaea* mediante marcadores fluorescentes. 1994 [citado 25 de abril de 2017]; Disponible en: <https://core.ac.uk/display/36049685>

22. 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. diciembre de 2014;113(6):624-9.

23. Aceves SS. Food and aeroallergens in eosinophilic esophagitis: role of the allergist in patient management. Curr Opin Gastroenterol. julio de 2014;30(4):391-5.

24. Armentia A, Martín S, Barrio J, Martín B, García JC, Vega JM, et al. Value of microarray allergen assay in the management of eosinophilic oesophagitis. Allergol Immunopathol (Madr). febrero de 2015;43(1):73-80.

25. Sleiman PMA, March M, Hakonarson H. The genetic basis of eosinophilic esophagitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. octubre de 2015;29(5):701-7.

26. González-Cervera J, Lucendo AJ. Eosinophilic Esophagitis: An Evidence-Based Approach to Therapy. J Investig Allergol Clin Immunol. 2016;26(1):8-18; quiz 2p following 18.



ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA: ¿OTRA FORMA CLÍNICA DE POLINOSIS?



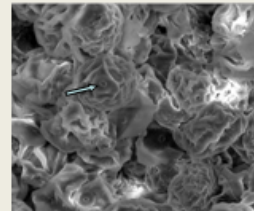
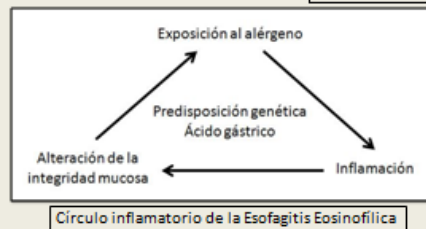
Autor: David Calvo Gómez. **Tutora:** Alicia Armentia Medina

INTRODUCCIÓN

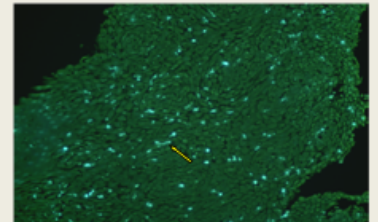
La esofagitis eosinofílica (EE) es una enfermedad inflamatoria inmunoalérgica crónica del esófago caracterizada por la presencia de eosinófilos en la mucosa esofágica. Se ha considerado una forma de alergia alimentaria debido a que parecía que sus agentes causantes más frecuentes serían los alimentos, que causarían la disfunción esofágica debido a una respuesta anómala. Su etiología no está clara, pero se ha demostrado una fuerte asociación familiar y se ha relacionado con enfermedades atópicas como rinitis alérgica, asma, dermatitis atópica o alergia alimentaria.

Constituye la principal causa de disfagia en niños y adultos jóvenes. Se trata de una patología emergente cuya prevalencia se llega a estimar en 1/1000.

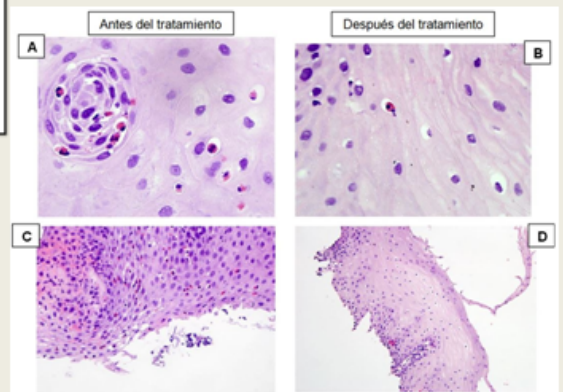
Cursa con síntomas que van desde la disfagia intermitente de larga evolución hasta episodios de impactación alimentaria que limitan la calidad de vida del paciente.



Microimpactación compuesta por granos de polen infiltrando los espacios intercelulares.



Detección de calosa (puntos de fluorescencia con siroflúor) del tubo polínico (flecha) en mucosa de esófago en paciente afecto de EE. Células epiteliales dañadas y espacios intercelulares.



A: Biopsia de esófago donde se aprecia un típico absceso eosinofílico. B: Biopsia de esófago proximal tras un año de inmunoterapia y dieta dirigida. C: Biopsia de esófago proximal con eosinofilia >15%. D: Biopsia de esófago proximal tras un año de inmunoterapia y dieta dirigida por arrays.

OBJETIVOS

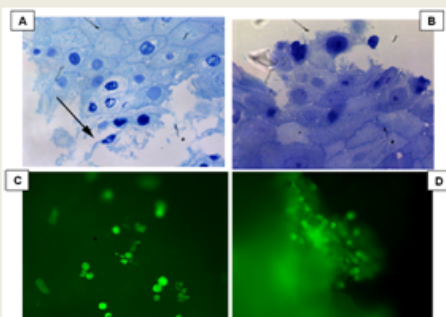
En esta revisión se pretenden exponer los últimos avances en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, así como valorar el papel del polen y otros aeroalérgenos en su etiología.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para este trabajo se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica de artículos de investigación biomédica en el motor de búsqueda PubMed.

RESULTADOS

La respuesta inflamatoria de la mucosa del esófago en el caso de pacientes con elevados anticuerpos a alérgenos del polen y empeoramiento de la EE estacional pudiera deberse a la deglución de pólenes atmosféricos e intrusión en la mucosa esofágica del tubo polínico. Los defectos a nivel de la barrera mucosa del epitelio esofágico facilitarían la entrada de polen y otros alérgenos.



En el esófago el polen encontraría unas condiciones favorables de humedad, pH y temperatura, similares a las que existen en el estigma de la flor en el momento de la polinización que permiten que este polen extraiga su tubo polínico liberando los aeroalérgenos que contiene.

A y B: Secciones semifinas con azul de toluidina. Impactaciones vegetales y mucosa esofágica mostrando células espinosas dañadas. La flecha señala tubos polínicos. C y D: Epifluorescencia que muestra polen, esporas y otros elementos vegetales en la superficie de biopsias esofágicas antes de la fijación histológica.

DISCUSIÓN

Son numerosas las evidencias que ponen de manifiesto que los aeroalérgenos serían los desencadenantes de la EE en determinados pacientes. Los sujetos afectados de EE tienen tasas más altas de sensibilización a aeroalérgenos que la población general. Se han descrito exacerbaciones estacionales de la clínica en los meses de abril y mayo. Mejoría clínica de pacientes sensibilizados a aeroalérgenos tratados mediante inmunoterapia. Por último, no todos los pacientes adultos alcanzan la remisión al recibir dietas de eliminación o dietas elementales (basadas en aminoácidos).

Pese a que los resultados parecen prometedores, todavía son pocas las investigaciones que han valorado el papel de los aeroalérgenos en la EE y el posible beneficio de una inmunoterapia dirigida, por lo que se deberían seguir realizando más estudios orientados a determinar la implicación del polen y otros aeroalérgenos en esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Armentia A, Martín S, Barrio J, Martín B, García JC, Vega JM, et al. Value of microarray allergen assay in the management of eosinophilic oesophagitis. *Alergol Immunopathol (Madr)*. febrero de 2015;43(1):73-80.
2. Cianferoni A, Spigel J. Eosinophilic Esophagitis: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. abril de 2016;30(2):159-74.
3. Leung J, Beukema KR, Shen AH. Allergic mechanisms of Eosinophilic oesophagitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. octubre de 2015;29(5):709-20.