

Gastrenterite eosinofílica

Eosinophilic gastroenteritis

Regina Arruda Leal¹, Janaína Luz Narciso-Schiavon¹

Recebido da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.

RESUMO

A gastrenterite eosinofílica é uma doença rara com apresentação heterogênea caracterizada pela presença de intenso infiltrado de eosinófilos em um ou em múltiplos segmentos do trato gastrointestinal. Foi realizada revisão da literatura com ênfase em diagnóstico, diagnóstico diferencial e tratamento, com o objetivo de divulgá-la entre a comunidade médica e viabilizar diagnóstico e tratamento precoces dessa entidade clínica, a fim de evitar complicações.

Descritores: Gastroenterite/diagnóstico; Colite; Eosinofilia/patologia; Músculo liso/patologia; Esofagite; Diagnóstico diferencial

ABSTRACT

Eosinophilic gastroenteritis is a rare disease with heterogeneous presentation characterized by intense eosinophilic infiltration in one or multiple segments of the gastrointestinal tract. This review of the literature emphasized diagnosis, differential diagnosis and treatment in order to disseminate this clinical entity among the medical community and facilitate early diagnosis and treatment in order to avoid complications.

Keywords: Gastroenteritis/diagnosis; Colitis; Eosinophilia/pathology; Muscle, smooth/pathology; Esophagitis; Diagnosis, differential

INTRODUÇÃO

A gastrenterite eosinofílica (GE) é uma importante, embora rara, etiologia de dor abdominal. É uma doença com apresentação heterogênea, que pode afetar tanto crianças como adultos,

caracterizada pela presença de intenso infiltrado de eosinófilos em um ou múltiplos segmentos do trato gastrointestinal (TGI). Importante frisar que o termo “gastrenterite” é impróprio e pode levar ao engano, uma vez que a doença pode afetar todo o TGI do esôfago ao reto⁽¹⁾.

A GE pode ser enquadrada no grupo de doenças conhecidas como desordens gastrointestinais eosinofílicas (EGID, sigla do inglês *eosinophilic gastrointestinal disorders*). As EGID primárias são definidas como doenças que afetam seletivamente o TGI, com a presença de inflamação rica em eosinófilos, na ausência de outras causas para eosinofilia como reação a drogas, parasitoses ou doenças malignas. Dentro desse grupo de doenças, que tem sua incidência cada vez mais frequente, estão a esofagite eosinofílica, a gastrite eosinofílica, a enterite eosinofílica, a colite eosinofílica e a GE⁽²⁾. Todas essas patologias exibem uma importante infiltração de eosinófilos no TGI e uma associação muito forte com alergias⁽³⁾.

A GE foi descrita pela primeira vez em 1937. Sua correta epidemiologia, na população geral, ainda permanece obscura. Sendo considerada uma doença com apresentação rara, pode acometer pacientes em todas as faixas etárias, tendo uma maior prevalência dos 30 aos 40 anos de idade e leve predominância no sexo masculino⁽⁴⁾. Os esforços coletivos entre gastroenterologistas, alergistas e imunologistas têm feito diferença significativa para o avanço no entendimento da imunopatogênese da GE nos últimos anos⁽¹⁾. A patogênese da GE ainda não é bem compreendida. Existe forte evidência de que as EGID têm, em parte, causa alérgica, incluindo o achado na literatura de que aproximadamente 75% dos pacientes com EGID são atópicos, de que a agressividade da doença pode ser atenuada com o uso de uma dieta livre do alérgeno; e de que são encontrados degranulação de mastócitos nas amostras dos tecidos⁽⁵⁻⁷⁾.

Os eosinófilos participam de diversos processos inflamatórios, principalmente aqueles que envolvem infecções por parasitas e processos alérgicos⁽⁸⁾. São encontrados no timo, nas glândulas mamárias, no útero e no TGI. O TGI é o principal órgão não hematopoético em que os eosinófilos residem no estado saudável, geralmente na lâmina própria. Porém, o número de eosinófilos que configura uma patologia para cada local do TGI é controverso, sendo as maiores concentrações encontradas no ceco e no apêndice. Dentro do TGI, o único epitélio, que é desprovido de eosinófilos, em condições não inflamatórias, é o do esôfago⁽⁹⁾.

Os eosinófilos funcionam como células apresentadoras de antígeno e também como mediadores celulares; liberam enzimas degranuladoras, que são tóxicas ao epitélio intestinal, com a degranulação de mastócitos e a liberação de citocinas, quimiocinas

1. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.

Data da submissão: 23/09/2013 – Data de aceite: 26/11/2013

Conflito de interesses: Nenhum.

Fontes de fomento: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Janaína Luz Narciso-Schiavon

Rua Professora Maria Flora Pausewang, s/nº, 3º andar – Trindade

CEP: 88040-900 – Florianópolis (SC), Brasil

E-mail: janaina.narciso@uol.com.br

e mediadores neuronais⁽¹⁰⁾. A exposição a um antígeno levaria a estimulação da síntese, rolamento, adesão, diapedese e encaaminhamento do eosinófilo até o sítio de insulto. As evidências sugerem que os eosinófilos, as citocinas Th-2 (interleucina 3 – IL-3, IL-5, IL-13) e a eotaxina-quimiocina seletiva de eosinófilos são os principais coadjuvantes na patologia das EGIDs⁽¹¹⁾. Eles atuam mesmo na ausência de eosinofilia^(2,12).

As manifestações clínicas da GE dependem do local e da profundidade da infiltração de eosinófilos no TGI. Os sinais e sintomas variam de acordo com a camada afetada e, muitas vezes, sobrepõem-se. O estômago (26 a 81%) e o intestino delgado (28 a 100%) são as principais áreas afetadas, porém o esôfago, o intestino grosso e o reto também são bastante afetados⁽¹⁾. Assim, segundo a classificação de Klein, de 1970, a infiltração pode ser predominantemente da mucosa, da muscular ou da subserosa⁽¹³⁾.

Quando o infiltrado eosinofílico ocorre predominantemente na mucosa, observa-se quadro clínico com achados abdominais não específicos, como dor abdominal, náusea, vômitos, diarreia, sangue oculto nas fezes, anemia e perda de peso^(1,4,14). Sugere-se que esse seria o subtipo mais prevalente de GE; no entanto, há a discussão da possibilidade de um viés devido à facilidade relativa de acesso à mucosa, por meio da biópsia por endoscopia digestiva alta^(14,15).

A GE da camada muscular representa de 13 a 70% de todos os subtipos de GE e se apresenta com sinais e sintomas de obstrução da saída gástrica e/ou obstrução intestinal, uma vez que a infiltração de eosinófilos nessa camada ocasiona um aumento da espessura da parede do TGI⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. A obstrução que se desenvolve com mais frequência é a de jejuno, mas há relatos de obstrução do colo e do ceco^(19,20).

A forma subserosa da GE está mais associada com aumento do volume abdominal por ascite, um alto nível de eosinofilia periférica, e uma ótima resposta a corticoides^(4,21). O envolvimento da serosa é considerado o mais raro dentre as três formas de apresentações, ocorre em 12 a 40% de todos os casos de GE e tipicamente se apresenta com exsudato ascítico com alto nível de eosinófilos^(4,16).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da GE deve se basear em um alto nível de suspeição, uma vez que, para o diagnóstico definitivo, é necessário evidenciar eosinófilos em amostra de biópsia do TGI. Entretanto, a história clínica, os achados laboratoriais, os achados radiológicos e a endoscopia digestiva contribuem para o raciocínio clínico. História clínica de alergias sazonais, hipersensibilidade a alimentos, eczemas, asma e atopias são sugestivos⁽¹⁴⁾. Em 1990, Talley et al., sugeriram os seguintes critérios diagnósticos: (1) presença de sintomas gastrointestinais; (2) presença de infiltração de eosinófilos em uma ou mais partes do TGI, ou achados radiológicos característicos associados a eosinofilia periférica; e (3) ausência de evidência de parasitose ou doença extraintestinal⁽⁴⁾.

Em relação aos achados laboratoriais, a eosinofilia periférica pode estar ausente em mais de 50% dos casos⁽²⁾, porém, quando presente, ela constitui uma importante dica para o diagnósti-

co. As infecções por parasitas e a existência de outras doenças extraintestinais devem ser avaliadas e descartadas⁽¹⁴⁾. Naqueles pacientes com ascite, a paracentese é essencial para o diagnóstico, pois o líquido ascítico demonstra número de eosinófilos aumentados⁽¹⁾.

A avaliação das alergias pode ser feita com pedido de imunoglobulina IgE totais e teste de sensibilização por meio da pele (SPT, sigla do inglês *skin prick test*) e radioalérgenos, como o RAST (sigla do inglês *radioallergosorbent tests*), para detecção de anticorpos IgE específicos. De fato, o aumento das imunoglobulinas IgE totais e o aumento das imunoglobulinas IgE específicas para alimentos têm sido detectados na maioria dos pacientes⁽²⁾.

A endoscopia e a biópsia são os principais métodos diagnósticos⁽²²⁾. Na GE da mucosa, uma endoscopia digestiva alta pode evidenciar alterações da mucosa como hiperemia, lesões esbranquiçadas, erosões focais, ulcerações, espessamento das pregas e friabilidade da mucosa⁽¹⁾. Biópsias do estômago e do intestino delgado podem selar o diagnóstico em cerca de 80% dos pacientes^(4,23). No entanto, como a GE é uma doença de distribuição irregular, devem ser feitas múltiplas biópsias (ao menos seis) do estômago ao intestino delgado, de áreas com aparência normal e anormal⁽⁴⁾.

O diagnóstico da GE é confirmado por infiltrado de eosinófilos à histologia, habitualmente, mais de 20 eosinófilos por campo de grande aumento na lâmina própria^(4,24). Porém, nem mesmo múltiplas biópsias normais da mucosa podem excluir o diagnóstico de GE, devido à sua distribuição irregular^(4,23).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dentro dos diagnósticos diferenciais para GE, estão diversas doenças associadas a presença de eosinofilia periférica e/ou com sintomas gastrointestinais⁽²⁵⁾. Os principais diagnósticos diferenciais incluem infecções por parasitas e bactérias (incluindo *Helicobacter pylori*), doença inflamatória intestinal, síndrome hipereosinofílica (SHE), doenças mieloproliferativas, arterites, vasculite alérgica, esclerodermia, reação adversa a drogas e alergia a fármacos⁽¹⁴⁾.

Eosinofilia por parasitas intestinais pode ser causada por *Ancylostoma caninum*, *Enterobius vermicularis*, *Eustoma rotundatum*, *Giardia lamblia*, *Anisakis*, *Trichinella spiralis*, *Ascaris*, *Trichuris* e *Schistosoma*. Ascite eosinofílica pode ser causada por *Toxocara canis* e *Strongyloides stercoralis*⁽¹⁴⁾. Exames parasitológicos de fezes são importantes para o diagnóstico diferencial⁽²⁵⁾.

As doenças inflamatórias intestinais habitualmente cursam com eosinofilia periférica e poucos eosinófilos são evidenciados à histologia^(14,25).

A SHE é uma doença idiopática caracterizada por gastrenterite associada com eosinofilia periférica que excede 1.500 células/ μ L e persiste por pelo menos 6 meses. Há envolvimento sistêmico e disfunções orgânicas. Órgãos-alvo afetados pelos altos níveis de eosinófilos variam muito entre os pacientes, podendo ser acometidos: a pele, o coração, os pulmões, o TGI, o sistema nervoso central e o sistema nervoso periférico^(14,25). É uma doença com prognóstico reservado e com uma taxa de sobrevida de 3 anos em 75% dos casos sem o tratamento⁽¹⁾.

Na síndrome de Churg-Strauss e na poliarterite nodosa, ocorre vasculite por infiltração de eosinófilos nos pequenos vasos do TGI e órgãos extraintestinais, como rins, pulmões, sistema nervoso central e pele. Pacientes com esclerodermia, dermatomiosite ou polimiosite podem ter eosinofilia periférica intermitente e leve infiltrado de eosinófilos e mastócitos entre as criptas intestinais e a muscular da mucosa⁽¹⁴⁾.

Alergia a fármacos ou seus efeitos adversos podem resultar em infiltração do TGI por eosinófilos. São exemplos: azatioprina⁽²⁶⁾, gemfibrozil⁽²⁷⁾, carbamazepina⁽²⁸⁾, clofazimine⁽²⁹⁾, enalapril⁽³⁰⁾.

TRATAMENTO

Ainda não existem estudos com ensaios clínicos randomizados e nem estudos prospectivos que tenham avaliado os tratamentos existentes para a GE. A evidência de suporte disponível atualmente é baseada em relatos de caso e séries de caso para variadas estratégias, que incluem o uso de dietas especiais, corticoides, inibidores de mastócitos, anti-histamínicos e antagonistas dos leucotrienos^(1,22).

Em pacientes com GE da mucosa, é possível restringir a dieta, principalmente naqueles com história de alergia alimentar. Se não for possível identificar nenhum alimento específico, uma eliminação sequencial da dieta pode ser aplicada⁽³¹⁾. No entanto, o real papel da dieta restritiva ainda é controverso, uma vez que sua aplicação está sempre associada a outras intervenções⁽¹⁶⁾.

A terapia com corticoides é o principal tratamento da GE e outras EGID^(4,16,24,32,33), com alívio dos sintomas dentro de poucos dias a semanas. Sua ação é mediada por inibição dos fatores de crescimento dos eosinófilos IL-3, IL-5 e fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF)⁽¹⁾. Prednisona pode ser prescrita na dose de 20 a 40mg ao dia, por 6 a 8 semanas, seguida de um esquema de retirada lenta do corticoide⁽¹⁴⁾. Existem formulações de glicocorticoides tópicos específicos para certos segmentos do TGI, como a budesonida, com atividade no íleo e no colo proximal⁽²⁾. A budesonida nessa formulação tem eficácia similar a da prednisona e age localmente, reduz os efeitos sistêmicos dos corticoides e como a supressão da glândula adrenal⁽³⁴⁾.

Outras drogas, como o cromoglicato de sódio e cetotifeno (anti-histamínico e estabilizadores da membrana do mastócito), tosilato de suplatast (fármaco antialérgico que suprime produção de citocinas) e montelucaste (antagonista do receptor de leucotrienos), mostraram-se eficazes e permitem poupar esteroides, em alguns casos⁽³⁵⁻⁴⁰⁾.

Em pacientes com o acometimento da camada muscular deve ser realizado, inicialmente, tratamento farmacológico. Para os quadros obstrutivos, a abordagem endoscópica pode ser uma opção⁽⁴¹⁾. A ressecção cirúrgica do segmento obstruído objetiva o alívio da obstrução; entretanto, se outros sintomas persistirem, o tratamento com corticoides é indicado^(4,19,20).

CONCLUSÃO

A gastreenterite eosinofílica é uma doença rara, com manifestações heterogêneas, que exige alta suspeição clínica. A eosino-

filia periférica nem sempre está presente e, quando encontrada, constitui-se em um importante elemento para o raciocínio diagnóstico. A revisão de uma doença relativamente rara permite divulgá-la entre a comunidade médica e viabilizar diagnóstico e o tratamento precoces dessa entidade clínica.

REFERÊNCIAS

1. Khan S. Eosinophilic gastroenteritis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(2):177-98.
2. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(1):11-28.
3. Guajardo JR, Plotnick LM, Fende JM, Collins MH, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders: a world-wide-web based registry. *J Pediatr.* 2002;141(4):576-81.
4. Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut.* 1990;31(1):54-8.
5. Caldwell JH, Tennenbaum JI, Bronstein HA. Serum IgE in eosinophilic gastroenteritis. Response to intestinal challenge in two cases. *N Engl J Med.* 1975;292(26):1388-90.
6. Cello JP. Eosinophilic gastroenteritis—a complex disease entity. *Am J Med.* 1979;67(6):1097-104.
7. Scudamore HH, Phillips SF, Swedlund HA, Gleich GJ. Food allergy manifested by eosinophilia, elevated immunoglobulin E level, and protein-losing enteropathy: the syndrome of allergic gastroenteropathy. *J Allergy Clin Immunol.* 1982;70(2):129-38.
8. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med.* 1998;338(22):1592-600.
9. Straumann A, Simon HU. The physiological and pathophysiological roles of eosinophils in the gastrointestinal tract. *Allergy.* 2004;59(1):15-25.
10. Rankin SM, Conroy DM, Williams TJ. Eotaxin and eosinophil recruitment: implications for human disease. *Mol Med Today.* 2000;6(1):20-7.
11. Mishra A, Rothenberg ME. Intratracheal IL-13 induces eosinophilic esophagitis by an IL-5, eotaxin-1, and STAT6-dependent mechanism. *Gastroenterology.* 2003;125(5):1419-27.
12. Matthews AN, Friend DS, Zimmermann N, Sarafi MN, Luster AD, Pearlman E, et al. Eotaxin is required for the baseline level of tissue eosinophils. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(11):6273-8.
13. Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, Jeffries GH. Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine (Baltimore).* 1970;49(4):299-319.
14. Oh HE, Chetty R. Eosinophilic gastroenteritis: a review. *J Gastroenterol.* 2008;43(10):741-50.
15. Kalantar SJ, Marks R, Lambert JR, Badov D, Talley NJ. Dyspepsia due to eosinophilic gastroenteritis. *Dig Dis Sci.* 1997;42(11):2327-32.
16. Chen MJ, Chu CH, Lin SC, Shih SC, Wang TE. Eosinophilic gastroenteritis: clinical experience with 15 patients. *World J Gastroenterol.* 2003;9(12):2813-6. Comment in: *World J Gastroenterol.* 2004;10(19):2923.
17. Zora JA, O'Connell EJ, Sachs MI, Hoffman AD. Eosinophilic gastroenteritis: a case report and review of the literature. *Ann Allergy.* 1984;53(1):45-7.
18. Charalabopoulos A, Charalabopoulos K, Avuzuklidou M, Charalabopoulos AK, Ioachim E, Lebren F, et al. Eosinophilic gastroenteritis: presentation of two patients with unusual affect of terminal ileum and caecum with manifestations of acute abdomen and literature review. *Int J Clin Pract.* 2004;58(4):413-6.
19. Alexander P, Jacob S, Paul V. Laparoscopy in eosinophilic jejunitis presenting as subacute bowel obstruction: a case report. *Trop Gastroenterol.* 2003;24(2):97-8.

20. Shweiki E, West JC, Klena JW, Kelley SE, Colley AT, Bross RJ, et al. Eosinophilic gastroenteritis presenting as an obstructing cecal mass—a case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(12):3644-5. Comment in: *Am J Gastroenterol.* 2000;95(12):3655-7.
21. Fenoglio LM, Benedetti V, Rossi C, Anania A, Wulhfard K, Trapani M, et al. Eosinophilic gastroenteritis with ascites: a case report and review of the literature. *Dig Dis Sci.* 2003;48(5):1013-20.
22. Daneshjoo R, J Talley N. Eosinophilic gastroenteritis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2002;4(5):366-72.
23. Katz AJ, Goldman H, Grand RJ. Gastric mucosal biopsy in eosinophilic (allergic) gastroenteritis. *Gastroenterology.* 1977;73(4 Pt 1):705-9.
24. Lee CM, Changchien CS, Chen PC, Lin DY, Sheen IS, Wang CS, et al. Eosinophilic gastroenteritis: 10 years experience. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(1):70-4.
25. Baig MA, Qadir A, Rasheed J. A review of eosinophilic gastroenteritis. *J Natl Med Assoc.* 2006;98(10):1616-9.
26. Riedel RR, Schmitt A, de Jonge JP, Hartmann A. Gastrointestinal type 1 hypersensitivity to azathioprine. *Klin Wochenschr.* 1990;68(1):50-2.
27. Lee JY, Medellin MV, Tumpkin C. Allergic reaction to gemfibrozil manifesting as eosinophilic gastroenteritis. *South Med J.* 2000;93(8):807-8.
28. Shakeer VK, Devi SR, Chettupuzha AP, Mustafa CP, Sandesh K, Kumar SK, et al. Carbamazepine-induced eosinophilic enteritis. *Indian J Gastroenterol.* 2002;21(3):114-5.
29. Ravi S, Holubka J, Veneri R, Youn K, Khatib R. Clofazimine-induced eosinophilic gastroenteritis in AIDS. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(4):612-3.
30. Barak N, Hart J, Sitrin MD. Enalapril-induced eosinophilic gastroenteritis. *J Clin Gastroenterol.* 2001;33(2):157-8.
31. Justinich C, Katz A, Gurbindo C, Lepage G, Chad Z, Bouthillier L, et al. Elemental diet improves steroid-dependent eosinophilic gastroenteritis and reverses growth failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996;23(1):81-5.
32. Whittington PF, Whittington GL. Eosinophilic gastroenteropathy in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1988;7(3):379-85.
33. Orenstein SR, Shalaby TM, Di Lorenzo C, Putnam PE, Sigurdsson L, Mousa H, et al. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(6):1422-30.
34. Tan AC, Kruimel JW, Naber TH. Eosinophilic gastroenteritis treated with non-enteric-coated budesonide tablets. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13(4):425-7.
35. Perez-Millan A, Martin-Lorente JL, Lopez-Morante A, Yuguero L, Saez-Royuela F. Subserosal eosinophilic gastroenteritis treated efficaciously with sodium cromoglycate. *Dig Dis Sci.* 1997;42(2):342-4.
36. Katsinelos P, Pilpilidis I, Xiarchos P, Christodoulou K, Papagiannis A, Tsolkas P, et al. Oral administration of ketotifen in a patient with eosinophilic colitis and severe osteoporosis. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(4):1072-4.
37. Bolukbas FF, Bolukbas C, Uzunkoy A, Baba F, Horoz M, Ozturk E. A dramatic response to ketotifen in a case of eosinophilic gastroenteritis mimicking abdominal emergency. *Dig Dis Sci.* 2004;49(11-12):1782-5.
38. Schwartz DA, Pardi DS, Murray JA. Use of montelukast as steroid-sparing agent for recurrent eosinophilic gastroenteritis. *Dig Dis Sci.* 2001;46(8):1787-90.
39. Quack I, Sellin L, Buchner NJ, Theegarten D, Rump LC, Henning BF. Eosinophilic gastroenteritis in a young girl—long term remission under Montelukast. *BMC Gastroenterol.* 2005;5:24.
40. Daikh BE, Ryan CK, Schwartz RH. Montelukast reduces peripheral blood eosinophilia but not tissue eosinophilia or symptoms in a patient with eosinophilic gastroenteritis and esophageal stricture. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90(1):23-7.
41. Ashraf S, Ashraf I, Alkarawi M, Haleem A, Bzeizi K. Eosinophilic gastroenteritis causing stenosis of bulbo-duodenal junction: medical and endoscopic management. *BMJ Case Rep.* 2009;2009.