

Desórdenes eosinofílicos gastrointestinales (DEGI): presentación de dos casos

Gastrointestinal Eosinophilic Disorders

Roberto Rodríguez María, MD,¹ María Amalia Bohórquez, MD,²
Irene González, MD,² Gustavo Torregroza, MD,²

RESUMEN

Los desórdenes eosinofílicos gastrointestinales (DEGI) son enfermedades poco frecuentes, de etiopatogenia poco clara, que se caracterizan por la presencia de un infiltrado eosinofílico que puede afectar a las distintas capas de la pared del tubo digestivo en ausencia de causas conocidas de eosinofilia. Las manifestaciones clínicas son variables y los síntomas están condicionados por el grado de infiltración eosinofílica de la pared, el número de capas afectadas y del segmento del tracto gastrointestinal implicado. Los síntomas de presentación varían desde diarrea, vómitos, dolor abdominal y pérdida de peso hasta la obstrucción intestinal aguda. Se caracterizan por presentar eosinofilia periférica, aunque no es un criterio obligado. Su diagnóstico definitivo es anatomopatológico. El uso de esteroides es considerado como la piedra angular del tratamiento. Presentamos dos casos, con diferentes formas de presentación clínica, con respuesta inicial a los esteroides y posterior recaída después de la suspensión de éstos, permaneciendo asintomáticos actualmente con dependencia de dosis bajas de esteroides. Seguidamente haremos la revisión de la literatura disponible subrayando los datos fisiopatológicos, evaluación clínica y aspectos terapéuticos.

Palabras clave:

DEGI, GE (gastroenteritis eosinofílica), EE (esofagitis eosinofílica), tratamiento esteroideo.

SUMMARY

The gastrointestinal eosinophilic disorders are little frequent diseases, of etiopatogenia little clear, that are characterized by the presence of an infiltrated eosinophils that can affect the different layers of the wall of the alimentary canal in absence of known causes of eosinophilia. The clinical manifestations are variable and the symptoms are conditioned by the degree of eosinophilia of the wall, the number of layers affected and the segment of the gastrointestinal tract implied. The presentations symptoms vary from diarrhea, vomits, abdominal pain and loss of weight until the acute intestinal obstruction. They are characterized to present peripheral eosinophilia, although it is not a forced criterion. Its definite diagnosis is anatomopathologic. The steroid use is considered as the angular stone of the treatment. We present two cases, with different clinical presentation forms, with initial answer to steroids and later relapse after the suspension of these, remaining without symptoms actually with dependency of low doses of steroids. Next we will do the revision of the available literature emphasizing the physiopathological data, the clinical evaluation and the therapeutic aspects.

Key words:

GIED, EG (Eosinophilic Gastroenteritis), EE (Eosinophilic Esophagitis) and steroid treatment.

INTRODUCCIÓN

Los desórdenes eosinofílicos gastrointestinales (DEGI) son entidades muy poco frecuentes, descritas por primera vez por Kaijser en 1937 (1), cuya incidencia real es muy difícil de estimar. Se han publicado hasta el momento nueve series con 357 casos, de diferentes partes del mundo, incluyendo Norteamérica, Europa,

Australia y Asia, los cuales han aportado datos epidemiológicos, características clínicas y pautas para el diagnóstico y manejo de esta entidad (2-10) La edad de presentación más habitual está comprendida entre la tercera y la quinta décadas de la vida (7).

Los DEGI han sido clasificados según su etiología en primarios y secundarios; según su topografía, que

¹ 1 Gastroenterología, UGASEND. Docente de Gastroenterología, Postgrado de Medicina Interna Universidad Libre de Barranquilla

² Residentes de segundo año de Medicina Interna, Universidad Libre de Barranquilla.

Fecha recibido: 21-03-07 / Fecha aceptado: 08-05-07

establece el principal sitio de afectación en esofagitis (EE), gastroenteritis (GE), enteritis y colitis eosinofílica; y según su patogenia en mediados por IgE y no mediados por IgE.

Presentamos dos casos, con distintas formas de presentación clínica que constituyen un hallazgo epidemiológico infrecuente en un país latinoamericano donde poco se ha publicado al respecto.

PRESENTACIÓN DE CASOS

Caso 1

Varón de 28 años de edad, sin antecedentes personales o familiares, quien consulta por cuadro clínico de una semana de evolución caracterizado por dolor abdominal difuso, no irradiado, de gran intensidad acompañado de náuseas, vómitos intermitentes, deposiciones líquidas # 3-4 sin moco, ni sangre ni pus, asociado a astenia, malestar general e hiporexia. Al examen físico se encontró un paciente en regulares condiciones generales, álgido con TA: 120/80, FC: 92 lpm, FR: 22 rpm, destacándose la presencia de vibraciones vocales abolidas en base pulmonar derecha, matidez a la percusión así como ausencia de murmullo vesicular. A nivel abdominal, presencia de peristalsis adecuada, dolor difuso a la palpación, sin signos de irritación peritoneal, con presencia de onda ascítica, sin palpación de visceromegalias. El resto del examen físico sin hallazgos anormales.

La evaluación paraclínica mostró marcada eosinofilia periférica (5250 cel/mm³), serositis (derrame pleural derecho y ascitis) e infiltración eosinofílica abundante en mucosa gástrica a la evaluación histopatológica. Los resultados de laboratorio se muestran en la tabla 1 y en las figuras 1, 2, 3 y 4.

Se inició manejo con albendazol 200 mg/día durante 5 días sin encontrar respuesta clínica favorable. Bajo la sospecha diagnóstica de DEGI, se inició manejo con prednisolona a dosis de 1 mg/kg/día obteniendo respuesta clínica favorable dada por la desaparición de los síntomas una semana después de instaurado el tratamiento esteroide. Sin embargo, la suspensión paulatina del manejo indicado provocó la recaída a

los 6 meses, requiriendo reinicio de corticoides orales y uso crónico de éstos a dosis de 5 mg/día. Se realizó seguimiento por un año, sin evidencia de nuevos síntomas asociados a enfermedad de base.

Tabla 1. Resultados de laboratorio.

Cuadro hemático	Hematocrito: 35%
	Hemoglobina: 13,5 gr/dL
	Leucocitos: 12.500 cel/dL
	Neutrófilos: 20%
	Linfocitos: 10%
	Eosinófilos: 42%
	Basófilos: 8%
Plaquetas: 200.000/mm ³	
Amilasa	120 U/L
Fosfatasa alcalina	180 U/L
AST	35 U/L
ALT	42 U/L



Figura 1. Radiografía de tórax: derrame pleural derecho.

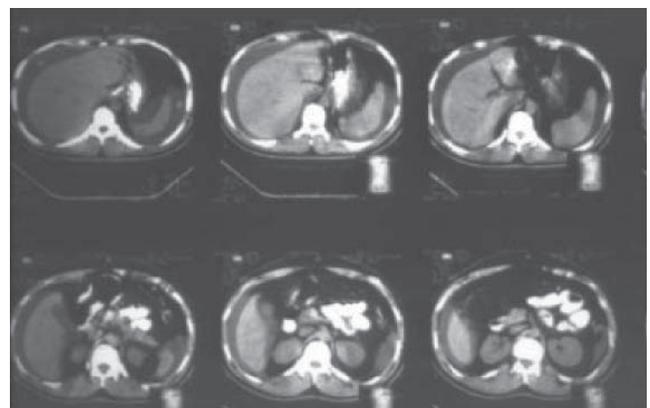


Figura 2. TAC de abdomen: líquido libre en cavidad (ascitis moderada).



Figura 3. Endoscopia de vías digestivas altas: engrosamiento de pliegues gástricos.

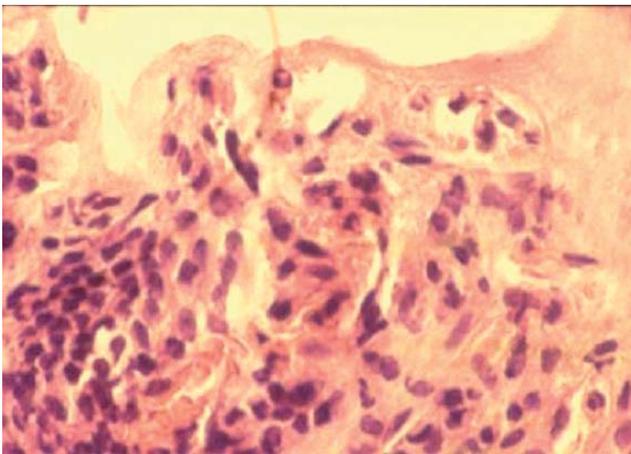


Figura 4. Biopsia gástrica: mucosa gástrica con abundante infiltración eosinofílica.

Caso 2

Paciente femenino de 35 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de importancia, quien consulta por cuadro clínico de un año de evolución de diarrea crónica, 5 a 8 deposiciones líquidas en ocasiones nocturnas, con lentería, las cuales se acompañaban de dolor abdominal tipo cólico, periumbilical, no irradiado, asociado a astenia, malestar general y pérdida de peso de aproximadamente 20 kg en los últimos 6 meses. Al examen físico se encontró paciente en regulares condiciones generales, mal estado músculo nutricional TA: 120/80, FC: 75 lpm, FR: 20 rpm con examen físico sin hallazgos anormales. La evaluación paraclínica se detalla en la tabla 2.

Tabla 2.

Cuadro hemático	Hematocrito: 25% Hemoglobina: 8,5 gr/dL VCM: 77 fL HCM: 25 pg Leucocitos: 7.500 cel/dL Neutrófilos: 30% Linfocitos: 5% Eosinófilos: 32% (2400 cel) Basófilos: 2% Plaquetas: 180.000/mm ³
Fosfatasa alcalina	150U/L
AST	40 U/L
ALT	55 U/L
Colesterol total	125 mg/dl
Triglicéridos	100 mg/dl
Grasa fecal	Abundantes gotas de grasa neutra
Coproparasitoscópico seriado	Normal
Gastroscoopia más biopsia intestinal	Duodeno con vellosidades intestinales conservadas y marcada infiltración difusa por eosinófilos que afecta la mucosa intestinal en todo su espesor.
Colonoscopia	Aspecto de colitis en parches, mucosa hiperémica y edematosa
Biopsia colónica	Infiltración eosinofílica en forma de agregados focales en la lámina propia, epitelio criptico y muscularis mucosa

Teniendo en cuenta la presentación clínica y hallazgos paraclínicos que confirman el diagnóstico, se inicia manejo con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día, obteniendo respuesta satisfactoria durante los primeros tres meses del tratamiento dado por desaparición de la diarrea y recuperación de 7 kg de peso. Toleró destete progresivo de corticoterapia. Actualmente asintomática a un año de seguimiento.

DISCUSIÓN

La DEGI representa un grupo heterogéneo de trastornos gastrointestinales que afectan tanto a niños como adultos y se caracterizan por la presencia de un

intenso infiltrado eosinofílico en la histopatología de uno o múltiples segmentos desde el esófago hasta el recto en ausencia de causas conocidas de eosinofilia como reacciones medicamentosas, infecciones parasitarias y malignidad (11, 12).

FISIOPATOLOGÍA

La síntesis de eosinófilos es realizada en la médula ósea bajo la influencia de factores de transcripción como GATA-1, GATA-2 y c/EBP así como de citoquinas, IL-3, IL-5 y factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF). La maduración ocurre a este nivel durante 8 días para posteriormente ser llevados a la circulación con la ayuda de moléculas de adhesión celular, citoquinas y una quimoquina selectiva del eosinófilo llamada eotaxina. Una vez son liberados, los eosinófilos se depositan a nivel tisular principalmente en tracto gastrointestinal, timo, órganos hematopoyéticos y glándula mamaria. A nivel gastrointestinal, los eosinófilos sobreviven aproximadamente una semana para luego sufrir apoptosis (13-15).

El tracto gastrointestinal es el principal órgano no hematopoyético en el que residen los eosinófilos, donde habitualmente se encuentran alojados en la lámina propia, con altas concentraciones en ciego y apéndice, sin embargo, a nivel del epitelio esofágico están ausentes en condiciones no inflamatorias (15).

Los eosinófilos están implicados en la defensa contra infecciones parasitarias y con los fenómenos inmunoalérgicos, jugando un papel protagónico en los DEGI, junto con citoquinas, eotaxinas y linfocitos TH2 (16-21).

En los DEGI, la exposición al antígeno estimula la síntesis, migración, adhesión y diapédesis de los eosinófilos al sitio de la lesión. Los eosinófilos no sólo actúan como células presentadoras de antígenos, sino que median el proceso inflamatorio a través de unas proteínas granulares derivadas de los eosinófilos (EDGP), las cuales son 4: proteína catiónica (ECP), neurotoxina (EDN), peroxidasa (EPO) y la proteína básica mayor (MBP). Dichas proteínas son citotóxicas en el epitelio intestinal y disparan la degranula-

ción de los mastocitos y la liberación de citoquinas como IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13), quimoquinas, eotaxinas, RANTES, mediadores lipídicos, leucotrienos, FAP y neuromediadores (Sustancia P, polipéptido intestinal vasoactivo) (22, 23).

Reportes de casos de pacientes con eosinofilia duodenal y rinitis inducida por polen (24), demuestran el papel de los procesos inmunológicos en la inflamación gastrointestinal y de la vía aérea mediada por eosinófilos, mastocitos y citoquinas tipo TH-2.

Ensayos en animales han demostrado que la exposición repetida a un antígeno oral es capaz de producir anticuerpos monoclonales IgE, diarrea e incremento de mastocitos y eosinófilos tanto en la lámina propia del intestino delgado como a nivel sérico (25), lo cual se traduce clínicamente en gastromegalia, dismotilidad y caquexia, correlacionándose con DEGI en humanos (26-28).

CLÍNICA

Los DEGI son reconocidos en niños y adultos, pero son más frecuentemente diagnosticados en la tercera década de la vida. La eosinofilia periférica es vista en el 50-100% de los casos pero no se considera un prerrequisito para el diagnóstico (6-8). Antecedentes de alergia pueden encontrarse en el 25-75%, pero la definición y la naturaleza de la alergia varía de un estudio a otro.

Los criterios diagnósticos universalmente aceptados actualmente incluyen la manifestación de síntomas gastrointestinales, presencia de infiltrado eosinofílico en histopatología y la exclusión de otras causas de eosinofilia. Los DEGI se clasifican en los subtipos primario y secundario. El subtipo primario incluye las variantes atópicas, no atópicas y familiares, mientras que el subtipo secundario se divide en 2 grupos, uno compuesto de desórdenes eosinofílicos sistémicos y otro conformado por trastornos no eosinofílicos (30).

La forma familiar no ha sido bien caracterizada pero es vista en aproximadamente el 10% de los pacientes (datos no publicados) (29). Los DEGI primarios a su vez se clasifican de acuerdo al nivel de compromiso histológico en las formas mucosa, muscular y serosa (Klein, 1970) (31).

La localización y la profundidad de la infiltración eosinofílica determinan la presentación clínica, encontrándose el estómago (26-81%) y el intestino delgado (28-100%) como las áreas más frecuentemente afectadas, y en menor proporción el esófago, colon y recto (4).

Klein (31) clasificó los DEGI basándose en la profundidad de la infiltración eosinofílica así:

Mucosa: es el subtipo más común (25-100%). Habitualmente se correlaciona con síntomas inespecíficos como dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, sangre oculta en heces, anemia o enteropatía perdedora de proteínas (32). Debido a su naturaleza inespecífica, estas presentaciones clínicas pueden ser confundidas con síndrome de intestino irritable, dispepsia, pancreatitis, apendicitis aguda o enfermedad inflamatoria intestinal (5, 8, 9).

Muscular: representa el 13-70% de todos los subtipos de GE y se presenta con signos y síntomas de obstrucción gástrica e intestinal (yeyuno principalmente), dados por dolor abdominal tipo cólico y signos de estenosis hipertrófica pilórica en niños (33, 34).

Serosa: ocurre en 12-40% de los casos, y típicamente se presenta como ascitis (4, 6). Esta forma clínica, comparada con las anteriores, se ha reportado asociada a edema significativo, con o sin altos niveles de eosinofilia periférica y una mejor respuesta a esteroides (4, 35, 36).

Debido al amplio espectro de presentación clínica (dolor abdominal, dismotilidad gástrica, vómito, ictericia (37), diarrea, disfagia, anemia microcítica e hipoproteïnemia) la evaluación diagnóstica para DEGI debería ser realizada en todos los pacientes con estos problemas refractarios, especialmente en individuos con historia familiar de enfermedades alérgicas, eosinofilia periférica y/o historia familiar de DEGI. Dependiendo del segmento intestinal comprometido, la frecuencia de síntomas específicos varía desde diarrea y dolor abdominal en la GE y disfagia en EE, pero estos síntomas no son patognomónicos. Si se sospecha una DEGI basados en la presentación clínica o en especímenes de biopsia

gastrointestinal, se debería considerar la realización de exámenes adicionales para descartar la posibilidad de otro proceso secundario como hipersensibilidad a medicamentos, enfermedad del colágeno, malignidad o infección.

Los dos pacientes presentados se encuentran dentro del rango de edad establecido, en la tercera a quinta décadas, e ilustran la variedad clínica ya descrita, en los cuales se encontró un espectro que va desde la afectación mixta, mucosa gástrica y compromiso de serosas, que justifica la presentación con emesis, diarrea, dolor abdominal inespecífico, derrame pleural y ascitis como en el caso 1 (compromiso seroso) hasta la afectación de múltiples segmentos a nivel intestinal, duodeno y colon, que llevó a síndrome malabsortivo con repercusión importante en el estado nutricional con pérdida de 20 kg de peso y anemia microcítica e hipocrómica, plasmado en el caso 2 (compromiso mucoso).

ENFOQUE DIAGNÓSTICO

La valoración comienza con una anamnesis detallada y un examen físico completo para luego continuar con la evaluación diagnóstica que comienza con la búsqueda de parásitos intestinales ya sea a través de coproparasitológico, aspirado intestinal durante la endoscopia o títulos de anticuerpos séricos específicos, especialmente cuando son pacientes con alto riesgo de exposición. Se debe considerar la paracentesis con análisis de líquido ascítico en casos de ascitis.

La evaluación de la presencia de alergias incluye el empleo de elementos como test de punciones cutáneas (SPT) y test radioalergoabsorbente (RAST) que detectan anticuerpos IgE específicos a alérgenos inhalados e ingeridos. Es preciso evaluar cuidadosamente estos test debido a la falta de sensibilidad y especificidad y alta tasa de falsos positivos. La utilidad de estos test no ha sido estudiada específicamente en GE pero el empleo de parches combinados con SPT ha permitido identificar alergias alimentarias con mayor exactitud que la SPT sola (38).

La cuantificación de los niveles de IgE total tiene significado en la estratificación de los pacientes con

variantes atópicas de DEGI o sugiere la consideración de infecciones parasitarias ocultas. Se ha encontrado que los pacientes con variantes atópicas de DEGI tienen evidencia de sensibilización a un promedio de 14 diferentes grupos de alimentos (30).

Los cambios radiológicos incluyen una superficie antral irregular en el estudio baritado del tracto gastrointestinal, además del signo del cordón que puede estar presente en caso de obstrucción gástrica debido a GE astral (35). La infiltración eosinofílica del intestino delgado se manifiesta como engrosamiento de los pliegues circulares y de la pared (39). El esofagograma con bario puede demostrar la EE estenótica la cual se localiza en el tercio medio y proximal del esófago.

La ecografía abdominal es útil para evaluar la presencia de ascitis. La TAC de abdomen puede mostrar pliegues nodulares, irregulares y engrosamiento del estómago e intestino delgado. La infiltración profunda puede llevar a asas intestinales rígidas, simulando un linfoma (40). La gamagrafía con leucocitos marcados puede ser usada para determinar la extensión de la inflamación pero no es de utilidad para diferenciarla de otras causas de inflamación intestinal (41).

El diagnóstico definitivo de DEGI es dependiente de la evaluación microscópica de muestras de tejido tomados por vía endoscópica, con especial atención al tamaño, localización y características la afectación eosinofílica. En ocasiones, esta entidad cursa con compromiso focal de la mucosa, requiriendo el análisis de múltiples muestras de tejido de cada segmento intestinal (42).

A nivel macroscópico, la gastroenteritis eosinofílica (GE) puede presentarse con anormalidades como eritema, moteado blanquecino, erosiones focales, ulceraciones, engrosamiento de pliegues y friabilidad (43). Los criterios histológicos son ambiguos, dado que normalmente los eosinófilos residentes en la mucosa tienen baja densidad a nivel gástrico pero a nivel de apéndice, ileon terminal, ciego y colon proximal alcanzan una mayor densidad (> 30 eosinófilos/campo de alto poder-cap) (44). Los hallazgos de eosinófilos degranulados y proteína catiónica eosinofílica en la mucosa intestinal se acompañan

de daño histológico en GE (45). La laparoscopia o la exploración quirúrgica abierta es más útil para establecer el diagnóstico de enfermedad muscular y serosa. Los hallazgos principales de la GE serosa son ascitis, nódulos blanquecinos y engrosamiento del peritoneo parietal y visceral (36).

Las características macroscópicas del esófago en la EE incluyen estrías lineales verticales, anillos, granularidad, apariencia de papel crepé y exudado blanquecino (46-48). A nivel histológico, el hallazgo de >15 eosinófilos por cap sugiere el diagnóstico (49, 50). Otros hallazgos histológicos incluyen la preferencia por la localización yuxtaluminal de los eosinófilos, eosinófilos degranulados, abscesos de eosinófilos, papilas alongadas e hiperplasia de la lámina basal muy prominente.

La diferenciación de los DEGI de una condición normal tiene en cuenta varios factores como:

1. Cuantificación de eosinófilos.
2. Localización de eosinófilos, donde su presencia en posiciones anormales como intraepitelial, mucosa superficial y regiones crípticas intestinales.
3. La presencia extracelular de constituyentes eosinofílicos (como gránulos libres).
4. Anormalidades patológicas asociadas como hiperplasia epitelial en EE.
5. La presencia de hallazgos patológicos sugestivos de otros desórdenes secundarios como neutrofilia asociada con enfermedad inflamatoria intestinal o vasculitis asociada a síndrome de Churg-Strauss (30).

El diagnóstico diferencial de los DEGI incluye:

1. Infecciones: infecciones parasitarias (51), infección por *H. pylori* (52).
2. Reacciones medicamentosas: azatioprina, gemfibrozil, enalapril, carbamazepina y clofazimina. El cotrimoxazol se ha asociado a ascitis eosinofílica (53-58).
3. Enfermedades del tejido conectivo: esclerodermia, dermatomiositis, polimiositis (59, 60).
4. Vasculitis: síndrome de Churg-Strauss y poliarte-

ritis nodosa (61).

5. Pólipos fibroides inflamatorios.
6. Síndrome hipereosinofílico.
7. Enfermedad inflamatoria intestinal.
8. Enfermedad celiaca.
9. Transplante (10).

Ninguno de los dos pacientes tuvo antecedentes de atopía y los hallazgos paraclínicos de eosinofilia e infiltración eosinofílica en ausencia de parásitos confirmaron el diagnóstico.

TRATAMIENTO

La elección de las distintas opciones terapéuticas disponibles está condicionada por la sintomatología predominante, que a su vez deriva del distinto grado de afectación mural. Las estrategias terapéuticas disponibles actualmente se fundamentan en la evidencia aportada por reportes de casos y series de casos para una variedad de agentes que incluyen dietas especiales, corticoides, estabilizadores de la membrana del mastocito, antihistamínicos y antagonistas de leucotrienos.

Se plantea inicialmente el manejo conservador y seguimiento clínico en casos de enfermedad leve y de aparición esporádica. En los casos de enfermedad sintomática los corticoides representan la piedra angular del tratamiento. En aquellos casos en donde haya refractariedad o contraindicaciones para el uso de corticoides existe un grupo de opciones farmacológicas que serán descritas más adelante.

Dieta: la eliminación del consumo dietario de los alimentos implicados en los test cutáneos de alergias tiene efectos variables, pero la resolución completa es lograda generalmente con dietas elementales basadas en aminoácidos (62). Una vez se haya logrado la remisión de la enfermedad con la modificación dietaria, el grupo específico de alimentos es reintroducido lentamente, cada tres semanas por cada grupo de alimentos y el seguimiento endoscópico se debe realizar para identificar la remisión sostenida o las recaídas.

Esteroides: los efectos benéficos de los esteroides en los desórdenes eosinofílicos son mediados por la

inhibición de factores de crecimiento del eosinófilo, IL-3, IL-5 y GM-CSF. Los esteroides proveen el alivio rápido y efectivo de los síntomas pero la respuesta a largo plazo y la correlación histológica no han sido estudiadas en forma prospectiva en GE. A pesar de su conocida eficacia, el uso a largo plazo de los esteroides debe evitarse debido al número de efectos adversos relacionados con el uso de estos medicamentos.

La mayoría de los esquemas empleados sugieren dosis de 1-2 mg/kg/día por vía oral por 8 semanas y disminución progresiva en 6 a 8 semanas para inducir remisión. Las recaídas son frecuentes requiriendo reinicio de la terapia. El uso de esteroides es de primera elección tanto para pacientes alérgicos como no alérgicos que no responden al manejo dietario (10).

En pacientes con EE el uso de fluticasona como esteroide tópico es una alternativa segura y efectiva a los esteroides sistémicos. Otra forma de aplicación tópica de esteroides con potencial aplicación en GE es la budesonida de cubierta no entérica en pacientes con GE que afecta ileon y colon derecho (63-65).

Estabilizadores de la membrana del mastocito: la efectividad del cromoglicato de sodio y ketotifeno en GE se limita a reportes de caso en donde han usado estos agentes. El uso de cromoglicato de sodio a dosis de 200 mg cuatro veces al día ha mostrado ser eficaz en casos de la variedad serosa de la GE. En cuanto al ketotifeno, dosis de 2-4 mg/día por 1 a 4 meses ha sido efectivo en mejorar los síntomas y la eosinofilia periférica e intestinal en pacientes con GE (66-69).

Antagonistas de receptores de leucotrienos: el empleo de montelukast a dosis de 10-40 mg/día por vía oral ha mostrado mejoría de la eosinofilia y de los síntomas (70-75). Otro medicamento relacionado, suplatast tosilato, bajo investigación en asma, ha sido reportado como útil en el tratamiento de pacientes con GE (76).

Anti-interleukina-5 (mepolizumab): el empleo de tres dosis de anti-IL-5 cada 4 semanas durante 12 semanas disminuyó la eosinofilia periférica y mejoró la calidad de vida en cuatro pacientes con síndrome

hipereosinofílico. Un paciente con síndrome hipereosinofílico y EE respondió a anti-IL5 con una reducción 10 veces de la eosinofilia tisular y mejoría significativa en el vómito y la disfagia (77).

Tratamientos nuevos y emergentes: actualmente se encuentra bajo investigación la efectividad de agentes antieosinófilos como moléculas de adhesión selectivas de eosinófilos, un anticuerpo monoclonal antieotaxina (CAT-213) y agentes que inducen apoptosis celular (78).

Dilatación esofágica y cirugía: el manejo quirúrgico se encuentra reservado para aquellos pacientes con obstrucción o perforación. La resección del segmento obstruido es útil en el alivio de síntomas, pero los síntomas pueden recurrir o persistir, requiriendo seguimiento estrecho y terapia médica adjunta (79).

La dilatación de la estenosis esofágica puede ser considerada como terapia inicial para el alivio sintomático en pacientes con disfagia e impactación de los alimentos (80).

La respuesta al uso de corticoides fue satisfactoria en ambos pacientes, sin embargo, el paciente 1 presentó una nueva recaída con el destete de los corticoides, permaneciendo dependiente a dosis bajas. Hasta el momento, en ambos casos hubo una mejoría notoria no sólo a nivel clínico sino a nivel de calidad de vida, reafirmando el uso de corticoides como la opción terapéutica fundamental en esta enfermedad.

PRONÓSTICO

La historia natural de la gastritis, enteritis y DEGI, no ha sido bien documentada, sin embargo, estas enfermedades son de curso crónico. El compromiso gastrointestinal varía de un momento a otro, requiriendo evaluación endoscópica rutinaria. En pacientes donde claramente se ha identificado la enfermedad inducida por antígenos alimentarios, los niveles anormales de IgE circulante y eosinófilos a menudo sirven como marcadores para compromiso tisular.

Cuando la enfermedad se presenta en la infancia y se ha identificado sensibilización a alimentos, existe la alta probabilidad de remisión de la enfermedad en la infancia tardía (30).

CONCLUSIONES

Los DEGI son entidades poco comunes, sin embargo, constituyen una opción en el diagnóstico diferencial de trastornos gastrointestinales crónicos refractarios a las terapias convencionales. Dada la heterogeneidad de su presentación clínica, un alto índice de sospecha es necesario para llegar a su diagnóstico. Las opciones terapéuticas no están fundamentadas aún en ensayos clínicos controlados, sin embargo los corticoides constituyen la piedra angular del tratamiento. Aunque se han identificado el papel del eosinófilo, de citoquinas como la IL-5 y de quimoquinas como la eotaxina en la fisiopatología de la enfermedad, queda aún por determinar las bases moleculares y celulares que en últimas contribuirían a diseñar estrategias terapéuticas más específicas para esta entidad.

REFERENCIAS

1. Kaijser R. Allergic disease of the gut from the point of view of the surgeon. *Arch Klin Chir* 1937; 188: 36-64.
2. Whitinton P & Whitinton G. Eosinophilic gastroenteropathy in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 379-385.
3. Naylor AR. Eosinophilic gastroenteritis. *Scott Med J* 1990; 35: 163-165.
4. Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, et al. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut* 1990; 31: 54-58.
5. Lee CM, Changchien CS, Chen PC et al. Eosinophilic gastroenteritis: 10 years experience. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 70-74.
6. Venkataraman S, Ramakrishna BS, Mathan M et al. Eosinophilic gastroenteritis – an Indian experience. *Indian J Gastroenterol* 1998; 17: 148-149.
7. Chen MJ, Chu CH, Lin SC, et al. Eosinophilic gastroenteritis: clinical experience with 15 patients. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2813-2816.
8. Redondo-Cerezo E, Cabello MJ, González Y, et al. Eosinophilic gastroenteritis: our recent experience: one - year experience of atypical onset of an uncommon disease. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1358-1360.
9. Kalantar SJ, Marks R, Lambert JR, et al. Dyspepsia due to eosinophilic gastroenteritis. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2327-2332.

10. Khan S. Eosinophilic gastroenteritis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2005; 19(2): 177-197.
11. Khan S & Orenstein SR. Eosinophilic gastroenteritis: epidemiology, diagnosis and management. *Paediatr Drugs* 2002; 4: 563-570.
12. Kelly KJ. Eosinophilic gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: S28-S35.
13. Hirasawa R, Shimizu R, Takahashi S, et al. Essential and Instructive roles of GATA factors in eosinophil development. *J Exp Med* 2002; 195: 1379-1386.
14. Egesten A, Andersson P & Persson T. Eosinophils in gastrointestinal inflammation: from innocent bystanders to offenders. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 117-1125
15. Straumann A & Simon HU. The physiological and patophysiological roles of eosinophils in the gastrointestinal tract. *Allergy* 2004; 59: 15-25.
16. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, et al. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest* 2001; 107: 83-90.
17. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB et al. IL-5 promotes eosinophil trafficking to the esophagus. *J Immunol* 2002; 168: 2464-2469.
18. Mishra A & Rothenberg ME. Intratracheal IL-13 induces eosinophilic esophagitis by an IL-5, eotaxin-1, and STAT6-dependent mechanism. *Gastroenterology* 2003; 125: 1419-1427.
19. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998; 338: 1592-1600.
20. Rothenberg ME. Eotaxin. An essential mediator of eosinophil trafficking into mucosa tissues. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 21: 291-5.
21. Silberstein DS. Eosinophil function in health and disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 19: 47-77.
22. Rankin, SM, Conroy DM & Williams TJ. Eotaxin and eosinophil recruitment: Implications for human disease. *Mol Med Today* 2000; 6: 20-27.
23. Hogan SP, Rothenberg ME, Forbes E, et al. Chemokines in eosinophil-associated gastrointestinal disorders. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004; 4: 74-82.
24. Fogg MI, Ruchelli E & Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 796-797.
25. Kweon MN & Kiyono H. Eosinophilic gastroenteritis: a problem of the mucosal immune system? *Curr Allergy Asthma Rep* 2003; 3: 79-85.
26. Hogan SP, Mishra A, Brandt EB, et al. A pathological function for eotaxin and eosinophils in eosinophilic gastrointestinal inflammation. *Nat Immunol* 2001; 2: 353-360.
27. Keshavarzian A, Saverymuttu SH, Tai PC, et al. Activated eosinophils in familial eosinophilic gastroenteritis. *Gastroenterology* 1985; 88: 1041-1049.
28. Koga M, Fujiwara M, Hotta N, et al. MBP deposition in eosinophilic gastroenteritis. *Allergy* 2000; 55: 985-986.
29. 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: 576-81.
30. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (DEGI). *Mol Mech in Allergy and Clin Immunol* 2004; 11-28.
31. Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, Jeffries GH. Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine (Baltimore)* 1970; 49: 299-319.
32. Lin H-H, Wu C-H, Wu L-S, Shyu R-Y. Eosinophilic gastroenteritis presenting as relapsing severe abdominal pain and enteropathy with protein loss. *Emerg Med J* 2005; 22: 834-835.
33. Khan S & Orenstein SR. Eosinophilic gastroenteritis masquerading as pyloric stenosis. *Clin Pediatr (Phila)* 2000; 39: 55-57.
34. Tan HL, Sithasanan N, Foley P, et al. The successful medical management of severe duodenal strictures secondary to eosinophilic gastroenteritis in an infant. *Pediatr Surg Int* 2003; 19: 562-563.
35. Fenoglio LM, Benedetti V, Rossi C, et al. Eosinophilic gastroenteritis with ascites: a case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1013-1020.
36. Fortman LM, Johanson JF, Baskin WN et al. Eosinophilic ascites without eosinophilia: a unique presentation of serosal eosinophilic gastroenteritis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1280-1281.
37. Sheth A, Palmer R, et al. Eosinophilic Gastroenteritis of the Pancreas. An Unusual Cause of Obstructive Jaundice. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 623-625.
38. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, et al. The use of skin pricks tests and patch to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 363-368.

39. Teele RL, Katz AJ, Goldman H, et al. Radiographic features of eosinophilic gastroenteritis (allergic gastroenteropathy) of childhood. *AJR Am J Roentgenol* 1979; 132: 575-580.
40. Horton KM, Corl FM & Fishman EK. CT of non-neoplastic diseases of the small bowel: spectrum of disease. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23: 417-428.
41. Imai E, Kaminaga T, Kawasugi K, et al. The usefulness of ^{99m}Tc-hexamethylpropyleneamineoxime white blood cell scintigraphy in a patient with eosinophilic gastroenteritis. *Ann Nucl Med* 2003; 17: 601-603.
42. Lee JH, Rhee PL, Kim JJ, et al. The role of mucosa biopsy in the diagnosis of chronic diarrhea: value of multiple biopsies when colonoscopic finding is normal or non-specific. *Korean J Intern Med* 1997; 12: 182-187.
43. Katsumi N, Yamaguchi Y, Yamato T, et al. Multiple ulcerative lesions of the stomach: a rare case of eosinophilic gastroenteritis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 762-764.
44. Lowichik A & Weinberg AG. A quantitative evaluation of mucosal eosinophils in the pediatric gastrointestinal tract. *Mod Pathol* 1996; 9: 110-114.
45. Keshavarzian A, Saverymuttu SH, Tai PC, et al. Activated eosinophils in familial eosinophilic gastroenteritis. *Gastroenterology* 1985; 88: 1041-1049.
46. Gupta SK, Fitzgerald JF, Chong SK, et al. Vertical lines in distal esophageal mucosa (VLEM): a true endoscopic manifestation of esophagitis in children? *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 485-489.
47. Straumann A, Rossi L, Simon HU, et al. Fragility of the esophageal mucosa: a pathognomonic endoscopic sign of primary eosinophilic esophagitis? *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 407-412.
48. Sundaram S, Sunku B, Nelson SP, et al. Adherent white plaques: an endoscopic finding in eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 208-212.
49. Rothenberg ME, Mishra A, Collins MH, et al. Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 891-894.
50. Walsh SV, Antonioli DA, Goldman H, et al. Allergic esophagitis in children: a clinicopathological entity. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 390-396.
51. Macedo T & MacCarty RL. Eosinophilic ileocolitis secondary to *Enterobius vermicularis*: case report. *Abdom Imaging* 2000; 25: 530-532.
52. Muller MJ & Sewell GS. Coexistence of eosinophilic gastroenteritis and *Helicobacter pylori* gastritis: causality versus coincidence. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1784-1786.
53. Riedel RR, Schmitt A, de Jonge J, et al. Gastrointestinal type I hypersensitivity to azathioprine. *Klin Wochenschr* 1990; 68: 50-52.
54. Lee JY, Medellin MV & Tumpkin C. Allergic reaction to gemfibrozil manifesting as eosinophilic gastroenteritis. *South Med J* 2000; 93: 807-808.
55. Barak N, Hart J, Sitrin M. Enalapril-induced Eosinophilic Gastroenteritis. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33(2): 157-158.
56. Shakeer VK, Devi SR, Chettupuzha AP, et al. Carbamazepine-induced eosinophilic enteritis. *Indian J Gastroenterol* 2002; 21: 114-115.
57. Ravi S, Holubka J, Veneri R, et al. Clofazimine-induced eosinophilic gastroenteritis in AIDS. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 612-613.
58. Wienand B, Sanner B & Liersch M. Eosinophilic gastroenteritis as an allergic reaction to a trimethoprim-sulfonamide preparation. *Dtsch Med Wochenschr* 1991; 116: 371-374.
59. DeSchryver-Kecskemeti K & Clouse RE. A previously unrecognized subgroup of eosinophilic gastroenteritis. Association with connective tissue diseases. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 171-180.
60. Barbie D, Mangi A, Lauwers G. Eosinophilic Gastroenteritis Associated With Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 883-886.
61. Solans R, Bosch JA, Perez-Bocanegra C, et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 763-771.
62. Justinich C, Katz A, Gurbindo C, et al. Elemental Diet Improves Steroid-Dependent Eosinophilic Gastroenteritis and Reverses Growth Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 81-85.
63. Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology* 2002; 122: 1216-1225.
64. Arora AS, Perrault J & Smyrk TC. Topical corticosteroid treatment of dysphagia due to eosinophilic esophagitis in adults. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 830-835.

65. Tan AC, Kruiemel JW & Naber TH. Eosinophilic gastroenteritis treated with non-enteric-coated budesonide tablets. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 425-427.
66. Pérez-Millán A, Martín-Lorente, J, et al. Subserosal eosinophilic gastroenteritis treated efficaciously with sodium cromoglycate. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 342-344
67. Di Gioacchino M, Pizzicannella G, Fini N, et al. Sodium cromoglycate in the treatment of eosinophilic gastroenteritis. *Allergy* 1990; 45: 161-166.
68. Katsinelos P, Pilpilidis I, Xiarchos P, et al. Oral administration of ketotifen in a patient with eosinophilic colitis and severe osteoporosis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1072-1074.
69. Suzuki J, Kawasaki Y, Nozawa R et al. Oral disodium cromoglycate and ketotifen for a patient with eosinophilic gastroenteritis, food allergy and protein-losing enteropathy. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2003; 21: 193-197.
70. Neustrrom MR & Friesen C. Treatment of eosinophilic gastroenteritis with montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 506.
71. Vanderhoof JA, Young RJ, Hanner TL, et al. Montelukast: use in pediatric patients with eosinophilic gastrointestinal disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 293-294.
72. Attwood SE, Lewis CJ, Bronder CS, et al. Eosinophilic esophagitis : a novel treatment using Montelukast. *Gut* 2003; 52: 181-185.
73. Schwartz DA, Pardi DS & Murray JA. Use of Montelukast as Steroid-Sparing Agent for Recurrent Eosinophilic Gastroenteritis. *Dig Dis Sc* 2001; 46 (8): 1787-1790.
74. 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: 23-27.
75. Quack I, Sellin L, Buchner NJ, et al. Eosinophilic gastroenteritis in a young girl – long term remission under Montelukast. *BMC Gastroenterology* 2005, 5: 24-29.
76. Shirai T, Hashimoto D, Suzuki K, et al. Successful treatment of eosinophilic gastroenteritis with suplatast tosilate. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 924-925.
77. Garrett JK, Jameson SC, Thomson B, et al. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *Allergy* 2004; 113: 115-119.
78. Bochner BS. Verdict in the case of therapies versus eosinophils: the jury is still out. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(3-9): 10.
79. Uenishi T, Sakata C, Tanaka S, et al. Eosinophilic enteritis presenting as acute intestinal obstruction: a case report and review of the literature. *Dig Surg* 2003; 20: 326-329.
80. Vasilopoulos S, Murphy P, Auerbach A, et al. The small-caliber esophagus: an unappreciated cause of dysphagia for solids in patients with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 99-106.