

## Eosinophilic esophagitis in adults, an emerging cause of dysphagia. Description of 9 cases

A. J. Lucendo Villarín, G. Carrión Alonso, M. Navarro Sánchez<sup>1</sup>, S. Martín Chavarri, S. Gómez Senent, P. Castillo Grau, J. M. Pascual Turrión and P. González Sanz-Agero

*Services of Digestive Diseases and <sup>1</sup>Pathology. Hospital Universitario La Paz. Madrid, Spain*

### ABSTRACT

**Background:** eosinophilic esophagitis is a rare condition mainly affecting children, although the number of cases reported in adults is on the increase. It is characterized by intense infiltration of eosinophilic leukocytes in the esophageal mucosa, without involvement of other sections of the alimentary canal.

**Material and methods:** over the past year, following the performance of endoscopies and biopsies, our service identified nine patients who were diagnosed with suffering from this disorder. Each patient sought medical help for episodes of long-term, self-limited dysphagia or food impaction in the alimentary canal.

**Results:** endoscopy revealed esophageal stenosis in the form of simultaneous contraction rings or regular stenosis. In six cases, the manometric study showed a nonspecific motor disorder of severe intensity affecting the esophageal body, and another patient had a disorder characterized by the presence of simultaneous waves and secondary peristaltic waves in the three thirds of the organ. These disorders are presumably due to eosinophilic infiltration of the muscular layer or ganglionar cells of the esophagus, and account for symptoms in these patients. Although the etiopathogenesis of this illness is uncertain, it is clearly an immunological manifestation.

**Conclusions:** as the number of diagnosed cases is on the increase, eosinophilic esophagitis is in adults a specific entity within the differential diagnosis of dysphagia in young males with a history of allergies. Eosinophilic esophagitis responds in a different number of ways to therapies used. We successfully used fluticasone propionate, a synthetic corticoid applied topically, which proved to be efficient in the treatment of this illness by acting on the pathophysiological basis of the process. It does not have any adverse effects, thus offering advantages over other therapies such as systematic corticoids or endoscopic dilations.

**Key words:** Eosinophilic esophagitis. Allergic esophagitis. Dysphagia. Esophageal motor disorder. Esophageal stenosis. Young adults. Food impaction.

---

Lucendo Villarín AJ, Carrión Alonso G, Navarro Sánchez M, Martín Chavarri S, Gómez Senent S, Castillo Grau P, Pascual Turrión JM, González Sanz-Agero P. Eosinophilic esophagitis in adults, an emerging cause of dysphagia. Description of 9 cases. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 229-239.

---

### INTRODUCTION

Eosinophilic esophagitis (EE) is a rare clinico-pathological disorder characterized by an infiltration of eosinophilic leukocytes in the esophageal mucous membrane, not involving other sections of the alimentary canal. Although it can be clearly differentiated from eosinophilic gastroenteritis (EG) (1,2), this esophageal condition may be present in up to 50% of cases with this illness (3). It predominantly affects males who very often show manifestations of hypersensitivity to airborne allergens and/or certain components of the diet, and a variable proportion (up to 83% or those in the children's form) (4) have symptoms of blood eosinophilia. Although the disorder is more common during childhood, it is becoming increasingly diagnosed in adults. In our study, we analyze the cases we diagnosed during the course of our practice over the past year.

### PATIENTS AND METHODS

Between May 2003 and May 2004 our department treated 9 patients clinically diagnosed with dysphagia or food impaction, which were consequently referred to the Endoscopy Unit. After upper gastrointestinal endoscopy and biopsy collection from the upper and lower thirds of the esophagus, eosinophilic esophagitis was diagnosed due to the presence of more than 24 eosinophilic leukocytes per high-power field (5). Other sections of the ali-

---

*Recibido:* 26-05-04.  
*Aceptado:* 19-10-04.

*Correspondencia:* Alfredo José Lucendo Villarín. C/ Carnicer, 22, 3º B. 28039 Madrid. Tel.: 617 885 975. e-mail: alucendo@vodafone.es

mentary canal remained unaffected after the stomach and/or duodenal biopsies were performed. After carrying out a 24-hour esophageal pH-metry and studying the presence of gastroesophageal reflux, the patients who had it were treated with omeprazole (40 mg/day) for two months before biopsies were repeated, thereby ruling it out as the cause for eosinophilic esophagitis (6). Endoscopic findings and motor disorders linked to this illness were recorded using stationary esophageal manometry, carried out with a pneumohydraulic perfusion system. Although all nine patients showed a certain history of allergies, neither this criteria nor the presence of blood hypereosinophilia were taken into consideration during the diagnosis. Consent was given by all patients or their tutors prior to the carrying out of examinations.

## RESULTS

All of our patients were young, aged between 15 and 38 years, and comprised eight men and one woman with a long-term history of allergies, mainly allergic asthma and seasonal rhinoconjunctivitis caused by dust mites, pollen and food. Three patients had slightly high levels of eosinophils in their blood.

The first endoscopic examination showed a concentric stenosis, which prevented observation of the distal lumen in three patients. The other six patients had simultaneous contraction rings along the length of the esophagus, which in two cases obstructed the passage of the endoscope while permitting observation of the esophageal lumen (Figs. 1-3). Three patients showed a slight alteration of the esophageal mucosa.

The manometric study revealed an abnormal behavior of the upper esophageal sphincter in two cases. Seven patients were shown to suffer from esophageal motor disorders. Six patients had a severe, non-specific, esophageal motor disorder, while the remainder had an alteration of the esophageal motor dynamics characterized by 80% of deglutitive complexes being formed by a primary simultaneous wave in the 2 lower thirds of the esophagus, followed, in 50% of cases, by a secondary peristaltic wave (Fig. 4). The behavior of the lower esophageal sphincter was variable and showed hardly any correlation with the results of esophageal pH-metry.

Four patients showed pathological gastroesophageal reflux during 24-hour pH monitoring. None showed signs of clinical improvement or remission of their esophageal eosinophilia following treatment with proton pump inhibitors.

Table I shows the patients' clinical characteristics and the findings from tests.

In each case, esophageal biopsies detected a mucosa with moderate acanthosis, papillomatosis, and basal cell hyperplasia with outstanding inflammatory infiltration by predominantly eosinophils, with more than 24 per high-power field. This infiltrate was mainly located in the mid-

dle and superficial section of the epithelium (Fig. 5). None of the patients had eosinophilic infiltration in the samples taken from the stomach or duodenum.

Seven patients required treatment: in five cases, a topical steroid was used (fluticasone propionate, 500 µg/12 hours for 3 months), in one patient, after an endoscopic dilation had proved unsuccessful. One patient received methylprednisolone (0.5 mg/kg weight/day over a 6-month period, which was gradually reduced). In all cases treated, symptomatic improvement was observed from the second week of treatment onwards. Once treatment was completed, another upper endoscopic examination was performed, which produced no pathological findings. The esophageal biopsies obtained from this procedure were reported to be normal. Endoscopic dilation was carried out on one patient who currently remains asymptomatic. Although two patients did not require specific treatment, they received antisecretory medication for a short period.

## DISCUSSION

Eosinophilic esophagitis is a rare entity. Since first identified (7), only 200 cases have been documented, 35% of which being described as having occurred in adults (8). Traditionally considered to have been a childhood disorder, we are currently witnessing an obvious increase in the number of cases diagnosed and reported; although the incidence of the illness is unknown, it could be on the rise. Less is known regarding the manifestation of EE in adults, and EE is usually not included in the differential diagnosis of dysphagia. It predominantly affects young males in their thirties and forties, which in a high proportion of cases have atypical manifestations, which are probably related to the immunoallergic etiology of the process. EG is different to EE in that it appears earlier and the stomach and small intestine are infiltrated by an abundance of eosinophilic leukocytes in almost every patient; in up to 50% of cases, esophageal infiltration is reported. Its progression is that of an intestinal illness (abdominal colic pain, diarrhea, poor absorption, and weight loss) (2), with symptoms not shown by our patients.

The general increase in allergic illnesses and atypical manifestations is also becoming increasingly linked to EE. According to several authors, its incidence and prevalence could be on the rise. This reinforces the etiological assumption that it is the organ's reaction to dietary components or air-borne allergens, which forces us to consider the esophagus as an immunologically active organ capable of being involved in allergic reactions, and not simply as a tube leading to the stomach. However, it is argued whether the stimulus in question acts locally or systemically on the esophagus (6,9), since allergic esophagitis is the only manifestation of hypersensitivity in a small number of cases. On the other hand, blood eosinophilia expresses the systemic nature of the process.

**Table I. Characteristics of esoinophilic esophagitis cases**

	Age (years) and sex	Manifestations of allergies	Type of allergen	Blood eosinophilia	Specific Ig E increase	Endoscopy performed upon diagnosis	Manometry			24-hour pH metry	Treatment	Response to treatment
							UES	Esophageal body	LES			
Case 1	15, male	Seasonal asthma	Dust mites, pollen	No	No	Concentric stenosis	Normal	Aperistalsis	Normal	Pathological, moderate and mixed GER	Endoscopic dilation. Topical corticoids	Clinical improvement
Case 2	17, male	Asthma	Food, pollen	Yes (7%)	Yes	Ringed oesophagus, absence of stenosis. Corrugation	Normal	Aperistalsis	Normal	Non-pathological GER	Topical corticoids	Clinical and histological improvement
Case 3	18, female	Dermatitis, asthma, angioedema anaphylaxia	Food, pollen	Yes (9%)	Yes	Ringed oesophagus, absence of stenosis	Normotense, with certain signs of incomplete relaxation	20% normal peristaltic waves. 80% deglutatory activity with simultaneous waves and secondary peristalsis	Normal	Very slight pathological GER	Topical corticoids	Clinical and histological improvement
Case 4	22, male	Dermatitis	Food	No	N/A	Ringed oesophagus, absence of stenosis	Normal	Non-severe hypoperistalsis	Hypotense with signs of irritation	Non-pathological GER	PPI	Asymptomatic
Case 5	25, male	Asthma, urticaria	Food	Yes (10%)	Yes	Stenosing ringed oesophagus. Dull mucosa	Normal	Aperistalsis	Normal	Absence of pathological GER	Topical corticoids	Clinical and histological improvement
Case 6	28, male	Rhinoconjunctivitis	Dust mites, pollen	No	N/A	Ringed oesophagus, absence of stenosis	Normal	Aperistalsis	Normotense with signs of irritation	N/A	PPI	Asymptomatic
Case 7	29, male	Rhinoconjunctivitis	Dust mites, pollen	No	N/A	Concentric stenosis	Normal	Normal	Normal	Non-pathological GER	Topical corticoids	Clinical and histological improvement
Case 8	35, male	Rhinoconjunctivitis, asthma, dermatitis	Food, pollen	No	Yes	Concentric stenosis	Hypertense with complete relaxation	Aperistalsis	Normotense, with certain incomplete relaxation	Slight and mixed pathological GER	Oral corticoids	Clinical and histological improvement
Case 9	38, male	Rhinoconjunctivitis	Pollen	No	N/A	Ringed oesophagus with stenosis, granular mucosa	Normal	Normal	Slightly hypotense with complete relaxation	Moderate pathological GER	Endoscopic dilation	Asymptomatic

UES: upper esophageal sphincter. LES: lower esophageal sphincter. GER: gastroesophageal reflux. PPI: proton pump inhibitors. N/A: not available.

Nevertheless, it has been highlighted the different geographical distribution of allergic asthma and EE, which suggests that other factors should be considered to supplement the theory of hyperactivity against diet or airborne allergens (9).

All of our patients were young, aged between 15 and 38 years, and predominantly males, with a history of long-term intermittent dysphagia and occasional episodes of food impaction. In each case, the endoscopy was per-

formed to study dysphagia or food impaction requiring the performance of an emergency endoscopy. Two patients were referred from the allergy unit due to the presence of intermittent dysphagia, who had not been previously suspected as suffering from EE. Based on the experience gained by our department during the recently diagnosed cases of EE, we carried out biopsies during our study of patients with dysphagia where endoscopy had proved to be inconclusive.



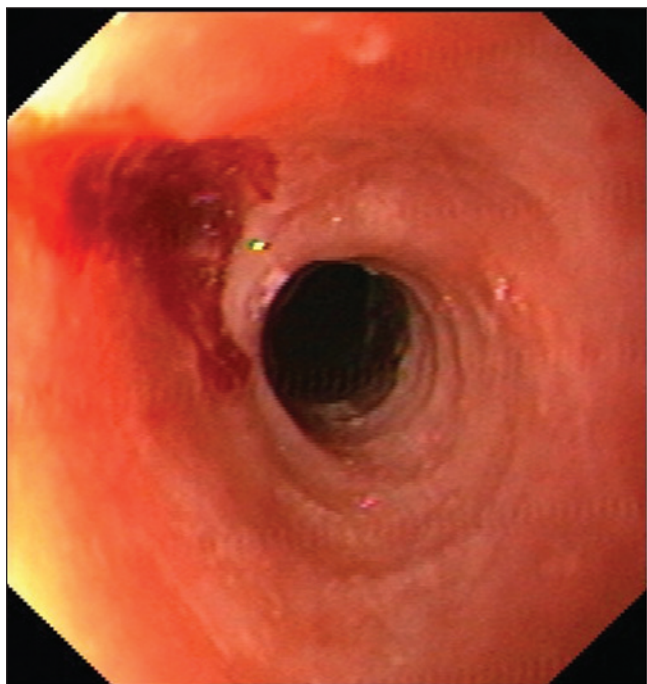


Fig. 1. Endoscopic image corresponding to case 7, who sought medical help due to meat impactation with deep erosion on the concentric stenosis of the middle third section of the oesophagus, obstructing the passage of the endoscope. The stenosis biopsy was deferred due to potential complications deriving from the deep erosion.

*Imagen endoscópica correspondiente al caso 7, que consultó por impactación cárnica con erosión profunda sobre estenosis concéntrica de tercio medio esofágico que no permitía el paso del endoscopio. La toma de biopsias de la estenosis fue diferida por la potencial complicación de la erosión profunda.*

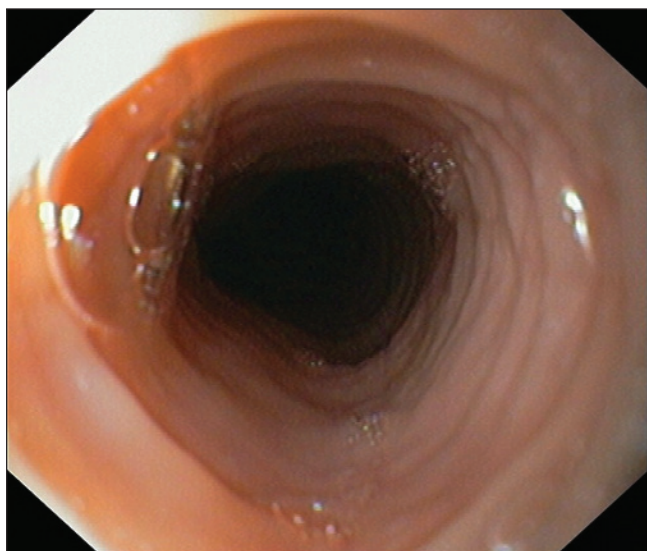


Fig. 2. Endoscopic image of the same patient (case 7) three weeks later, which shows non-stenosing primary concentric rings in the middle third of the oesophagus. No treatment was administered between the taking of both photographs.

*Imagen endoscópica del mismo paciente (caso 7) tres semanas después, que muestra anillos concéntricos primarios, no estenosantes, en tercio medio esofágico. Entre ambas fotos no media tratamiento alguno.*

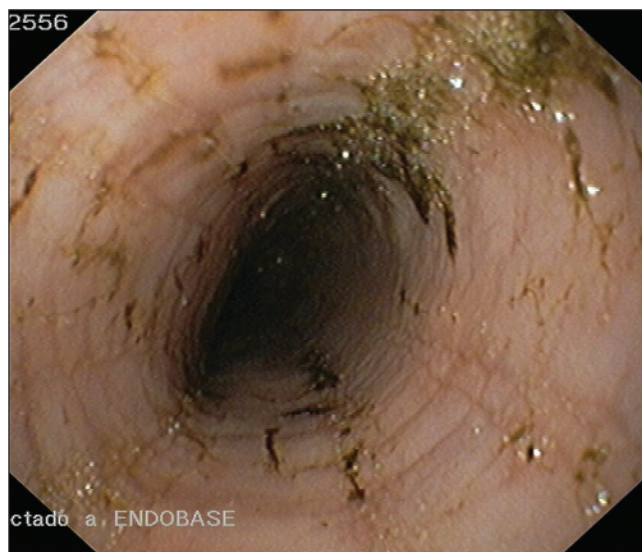


Fig. 3. Endoscopic image corresponding to case 3, showing longitudinal furrows or mucous corrugation.

*Imagen endoscópica correspondiente al caso 3, mostrando surcos longitudinales o corrugación mucosa.*

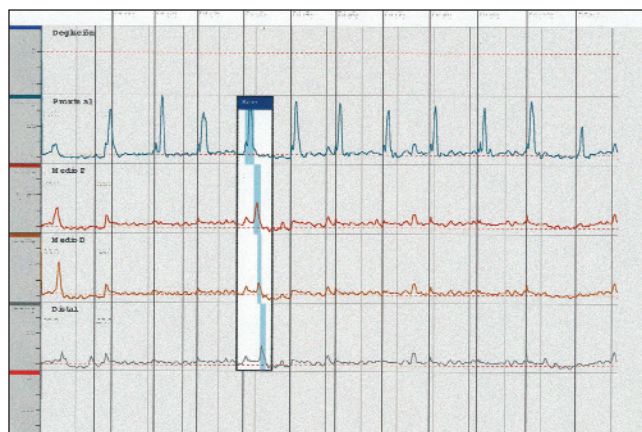


Fig. 4. Manometric study of the esophageal body, corresponding to case 1, which shows a severe motor disorder with almost complete aperistalsis. The marked wave is the only one which is peristaltic but with low amplitude.

*Registro manométrico del cuerpo esofágico, correspondiente al caso 1, que muestra un trastorno motor severo, con aperistalsis casi completa. La onda remarcada es la única peristáltica, pero de baja amplitud.*

All cases displayed allergic manifestations that had been generally present since childhood. Apart from dysphagia, they may also have vomiting, regurgitations or retrosternal pain (4,6,8). Dysphagia is resistant to treatment with prokinetics and gastric acid secretion inhibitors, and tends to progress in an oscillating manner with asymptomatic periods followed by episodes of deterioration.

The endoscopic findings from the first exploration performed on our patients revealed two different patterns:

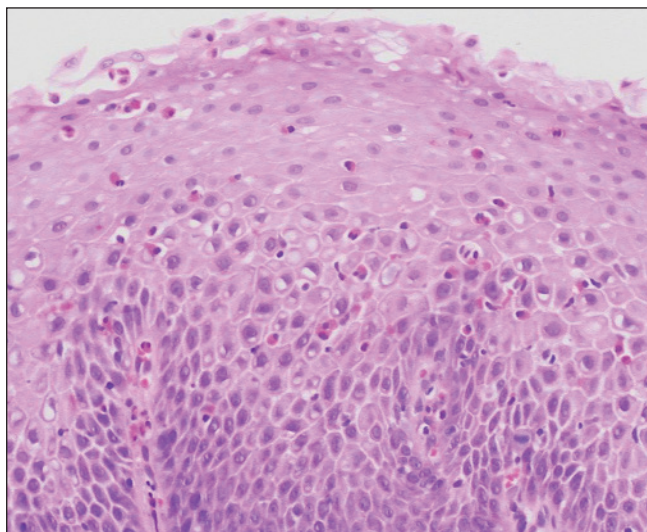


Fig. 5. Esophageal mucosa infiltrated by eosinophilic leukocytes exceeding 24/HPF. H-E, x200 (orig. mag.).  
*Mucosa esofágica infiltrada por leucocitos eosinófilos en número mayor de 24/HPF. H-E, x200 (orig. mag).*

concentric stenosis, which hinders observation of the distal mucosa, and simultaneous concentric rings allowing observation of the esophageal lumen. However, occasionally, these rings block the passage of the endoscope, thus producing “paradoxical stenosis”. Many other endoscopic patterns have been documented, such as: focal stenosis, particularly in the proximal esophagus; long segmentary stenosis or slight alterations of the mucosa affecting the full length of the organ (such as a granular-type mucosa); loss of the normal vascular pattern, longitudinal linear furrows, corrugation or white exudations spots or papulae leading to the deposition of microabscesses formed by eosinophils in the mucosa (6,8). In subsequent endoscopic examinations, some patients had different results to those shown initially, which means that endoscopic findings may vary intraindividually throughout evolution.

The presence of eosinophils in the squamous epithelium of the esophagus or in the underlying layers has been described in patients with eosinophilic gastroenteritis, parasite illnesses, and particularly with gastroesophageal reflux (GER) (10). GER is the main cause of esophageal eosinophilic infiltration, but is characterized by a small number of cells (generally less than 10 eosinophils per high-power field) located in the distal third of the organ. Although none of our patients showed clinical symptoms of GER or endoscopic peptic lesions, a 24-hour pH monitoring detected moderate pathological reflux in 4 cases. These patients still had an infiltrate of more than 24 eosinophils per high-power field in both thirds of the esophagus following treatment with antisecretory drugs, which rules out reflux as the cause of infiltration. In fact, the presence of gastroesophageal reflux has been de-

scribed in EE as an unspecific result of the motor disorder deriving from organ inflammation.

After performing a manometric study, 6 of 9 patients were documented as having a moderate to severe unspecific esophageal motor disorder characterized by aperistalsis or a severe peristalsis deficiency, with very low amplitude or non-transmitting waves. One patient had a singular esophageal motor disorder characterized by having 80% of deglutitive complexes formed by a first simultaneous wave in the 2 lower thirds of the esophagus, followed by a secondary peristaltic wave in 50% of cases, which had a normal duration and amplitude. Only 20% of deglutitive complexes produced normal peristalsis. These manometric alterations may be related to the inflammation of the esophageal muscular layers or the myenteric plexus and are the cause of the clinical manifestations and endoscopic motor alterations observed in EE. Landres et al. described the case of one patient diagnosed with EG in association with an esophageal condition in which the histopathological study also showed eosinophilic infiltration of the esophageal muscular layers (11), which suggests that esophageal manifestations are due to muscular infiltration. Confirmation of this fact poses clear difficulties, but, after performing endoscopic ultrasonography in EE, a thickening of the esophageal mucosa and submucosa was observed (12), in addition to the muscular tissue itself (13), which also could reflect an increase in muscle tone.

Diverse treatments have been tested for EE, aimed at eliminating the causal antigenic stimulus or the organ's immunological response. In each case it is recommended that a sensitivity study to dietary and environment components be performed in order to avoid or control exposure. There is wide experience on the use of restrictive or elementary diets in children, which have achieved positive results (8,14,15); however, in our opinion, these measures are also difficult to apply in adults, as it is a chronic pathology requiring ongoing therapy. Endoscopic dilations provide temporary relief from symptoms and have been proposed as the treatment of choice by some authors (16), but, in our opinion, it is not an advisable treatment as it causes patient discomfort and does nothing to resolve the inflammatory substrate of the process. Cellular immune hyperreactivity underlying EE has permitted the use of steroidal therapy. Corticoids have shown a remission of esophageal infiltration that is associated with symptomatic improvement (3,8,15). The systemic administration of 0.5 mg/kg of methylprednisolone/day during a period of 6 months, the dosage of which is gradually reduced, achieves prolonged improvement of clinical and endoscopic manifestations (4). Fluticasone propionate, a non-absorbable synthetic corticoid applied on the tongue and subsequently swallowed, has shown results similar to systemic corticoids both in the children's (15) and adult (10,17) forms of EE with no adverse effects. Consequently, based on our experience and ratifying the aforementioned observations, we currently



consider this to be the treatment of choice. Isolated cases of EG have been recently reported, which have responded to drugs modifying  $T_H2$  lymphocyte-dependent inflammation, such as sodium cromoglycate (18,19), supatast tosilate (20) or montelukast (21), the latter having been recently employed in a small group of patients diagnosed with EE (22,23). Although there are many controlled studies which demonstrate the efficiency of these drugs in the treatment of corticoid-dependent asthma, in our opinion the scarce and isolated number of reported cases does not justify their use as a treatment for eosinophils of the alimentary canal.

The authors consider that primary EE should be considered in the differential diagnosis in young patients with a history of allergies and esophageal symptoms, and that endoscopy and biopsy should be performed at different levels even in the absence of lesions or in the presence of slight or intermittent symptoms. A history of allergies, in many cases since childhood, and the long symptomatic period preceding diagnosis raises the assumption that adult-onset EE may in fact consist of mild symptomatic, late-diagnosis forms of the childhood variety. Its long evolution leads to fibrosis and esophageal stenosis in adults when left untreated (6), and it should be considered as an emerging cause of dysphagia, given its growing incidence. Knowledge of the illness and its potential diagnosis should allow identifying a larger number of cases, leading to studies that may improve our knowledge on this new and enthralling illness.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors wish to express their gratitude to Dr. José Carlos Erdozaín Sosa for his review of the text and providing his comments.

## REFERENCES

1. Attwood S, Smyrk TC, Demeester TR, et al. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Digest Dis Sci* 1993; 38: 109-16.
2. Markowitz JE, Liacouras CA. Eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin N Am* 2003; 32: 949-66.
3. Bory F, Vázquez E, Forcada P, et al. Esófagitis eosinofílica como causa de disfagia de 10 años de evolución. *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21: 287-8.
4. Borda F, Jiménez FJ, Martínez peñuela JM, Echarri A, Martín Grani-zo I, Álvarez R. Eosinophilic esophagitis: an underdiagnosed entity? *Rev Esp Enferm Dig* 1996; 88: 701-4.
5. Rothenberg ME. Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 891-4.
6. Furuta GT. Clinicopathologic features of esophagitis in children. *Gastrointestinal Endosc Clin N Am* 2001; 11: 683-715.
7. Dobbins JW. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterology* 1977; 72: 1312.
8. Fox V, Nurko S, Furuta G. Eosinophilic esophagitis: it's not just kid's stuff. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 260-70.
9. Bishop WP, Haber BA, Lichtman SN, Shneider BL. Learning more about eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 711-2.
10. Arora AS, Perrault J, Smyrk TC. Topical corticosteroid treatment of dysphagia due to eosinophilic esophagitis in adults. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 830-5.
11. Landres R, Kuster G, Strum W. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978; 74: 1298-301.
12. Fox VL, Nurko S, Teitelbaum JE, Badizadegan K, Furuta GT. High-resolution EUS in children with eosinophilic "allergic" esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 30-6.
13. Fox V, Nurko S, Teitelbaum J, Furuta G. Abnormalities of the esophageal wall detected by high-resolution probe endosonography in patient with allergic esophagitis [abstract]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: S282.
14. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995; 109: 1503-12.
15. Teitelbaum J, Fox V, Twarog F, Nurko S, Antonioli D, Gleich G, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology* 2002; 122: 1216-25.
16. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 2003; 125: 1660-9.
17. Langdon DE. Fluticasone in eosinophilic corrugated ringed esophagus. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 926-7.
18. Moots RJ, Prouse P, Gumpel JM. Near fatal eosinophilic gastroenteritis responding to oral sodium cromoglycate. *Gut* 1988; 29: 1282-5.
19. Businco L, Cantani A. Food allergy in children: diagnosis and treatment with sodium cromoglycate. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1990; 18: 339-48.
20. Shirai T, Hashimoto D, Suzuki K, Osawa S, Aonahata M, Chida K, et al. Successful treatment of eosinophilic gastroenteritis with supatast tosilate [letter]. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 924-5.
21. Neustrom MR, Friesen C. Treatment of eosinophilic gastroenteritis with montelukast [letter]. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 506.
22. Attwood SE, Lewis CJ, Bronder CS, Morris CD, Armstrong GR, Whittam J. Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut* 2003; 52: 181-5.
23. Sinharay R. Eosinophilic oesophagitis: treatment using Montelukast. *Gut* 2003; 52 (8): 1228-9.

# Esofagitis eosinofílica del adulto, causa emergente de disfagia. Presentación de 9 casos

A. J. Lucendo Villarín, G. Carrión Alonso, M. Navarro Sánchez<sup>1</sup>, S. Martín Chavarri, S. Gómez Senent, P. Castillo Grau, J. M. Pascual Turrión y P. González Sanz-Agero

*Servicios de Aparato Digestivo y <sup>1</sup>Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz. Madrid*

## RESUMEN

**Introducción:** la esofagitis eosinofílica es una enfermedad poco frecuente, propia de la edad pediátrica, aunque cada vez son más los casos descritos en pacientes adultos. Se caracteriza por la intensa infiltración de la mucosa esofágica por leucocitos eosinófilos, en ausencia de afectación de otros tramos del tubo digestivo.

**Material y métodos:** en nuestro servicio hemos identificado durante el último año a 9 pacientes que fueron diagnosticados de esta entidad tras la endoscopia y toma de biopsias. Todos consultaron por episodios de disfagia autolimitada de larga evolución o por impactación de alimento en esófago. En la endoscopia se observaron estenosis esofágicas, en forma de anillos de contracción simultánea o estenosis regulares.

**Resultados:** el estudio con manometría esofágica demostró la existencia de un trastorno motor de cuerpo esofágico de tipo inespecífico e intensidad severa en 6 casos, y en otro paciente un trastorno caracterizado por la presencia de ondas simultáneas en los tres tercios del órgano y ondas secundarias peristálticas. Dichos trastornos son debidos presumiblemente a la infiltración eosinofílica de la capa muscular o de las células ganglionares del esófago, y justifican los síntomas de estos pacientes.

**Conclusiones:** aunque la etiopatogenia de la enfermedad no es bien conocida, parece claro que se trata de una manifestación inmunoalérgica. Su prevalencia diagnóstica está en aumento, por lo que la esofagitis eosinofílica del adulto es una entidad específica en el diagnóstico diferencial de la disfagia en varones jóvenes con antecedentes de alergia. La esofagitis eosinofílica presenta una respuesta variable a las terapias utilizadas. Nosotros hemos utilizado con éxito el propionato de fluticasona, un corticoide sintético de aplicación tópica, eficaz en el tratamiento de esta entidad al actuar sobre la base fisiopatológica del proceso. Carece de efectos adversos, por lo que presenta ventajas frente a otras terapias como los corticoides sistémicos o las dilataciones endoscópicas.

**Palabras clave:** Esofagitis eosinofílica. Esofagitis alérgica. Disfagia. Trastorno motor esofágico. Estenosis esofágica. Adultos jóvenes. Impactación alimentaria.

## INTRODUCCIÓN

La esofagitis eosinofílica (EE) es una rara entidad clínico-patológica caracterizada por la infiltración de la mucosa esofágica por leucocitos eosinófilos en ausencia de afectación de otros tramos del tubo digestivo. Se trata de

una entidad bien diferenciada de la gastroenteritis eosinofílica (GE) (1,2), pese a que la afectación esofágica puede estar presente hasta en el 50% de casos de esta (3). Afecta predominantemente a varones, que con una alta frecuencia asocian manifestaciones de hipersensibilidad a aeroalérgenos y/o componentes de la dieta, y en una proporción variable (hasta del 83% en su forma infantil) (4), presentan eosinofilia sanguínea. Aunque el trastorno es más propio de la edad infantil, cada vez es más frecuente su diagnóstico en pacientes adultos. Nuestro trabajo analiza los casos diagnosticados en nuestro servicio durante el último año.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Entre mayo de 2003 y mayo de 2004 han sido atendidos en nuestro servicio 9 pacientes con clínica de disfagia o impactación alimentaria, que fueron remitidos por este motivo a la Unidad de Endoscopia. Tras la endoscopia digestiva alta y toma de biopsias en tercios superior e inferior esofágicos, se estableció el diagnóstico de esofagitis eosinofílica por la presencia de más de 24 leucocitos eosinófilos por campo de gran aumento (5). Se excluyó la afectación de otros tramos del tubo digestivo mediante biopsias de estómago y/o duodeno. Mediante pH-metría esofágica de 24 horas se estudió la presencia de reflujo gastroesofágico, y en su caso los pacientes recibieron tratamiento con omeprazol (40 mg/día) durante 2 meses previamente a la repetición de las biopsias, siendo de este modo excluido como causa de la eosinofilia esofágica (6). Los hallazgos endoscópicos y los trastornos motores asociados a esta entidad se documentaron mediante manometría estacionaria esofágica, realizada con perfusión por sistema hidroneumocapilar. Aunque los 9 pacientes presentaban algún antecedente alérgico, ni este criterio ni la presencia de hipereosinofilia sanguínea fueron considerados para el diagnóstico. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes o sus tutores previo a la realización de las exploraciones.

## RESULTADOS

Todos nuestros pacientes fueron jóvenes, con edades entre 15 y 38 años, 8 varones y una mujer, con historia de alergia de larga evolución, fundamentalmente en forma de asma alérgico y rinoconjuntivitis estacional, en respuesta a ácaros, pólenes y alimentos. Tres pacientes mostraron cifras de eosinófilos discretamente elevadas en sangre.

La primera endoscopia mostró estenosis concéntricas que no permitían observar la luz distal en 3 pacientes. Los 6 restantes presentaron anillos de contracción simultánea a lo largo de la longitud del esófago, que en 2 casos impedían la progresión del endoscopio, aunque permitían la observación de la luz esofágica a su través (Figs. 1-3). Tres pacientes mostraron alteraciones discretas de la mucosa esofágica.

El estudio manométrico mostró un comportamiento anómalo del esfínter esofágico superior en 2 casos. En 7 pacientes se demostraron trastornos motores del cuerpo esofágico: seis pacientes presentaron un trastorno motor de cuerpo esofágico severo e inespecífico, y en el restante se evidenció una alteración de la dinámica motora esofágica caracterizada por presentar un 80% de complejos deglutorios formados por una primera onda simultánea en los 2 tercios inferiores esofágicos, seguida en el 50% de casos por una onda secundaria peristáltica (Fig. 4). El comportamiento del esfínter esofágico inferior fue variable, con escasa correlación con los resultados de la pH-metría esofágica.

Cuatro pacientes presentaron reflujo gastroesofágico patológico en el estudio pH-métrico de 24 horas. Ninguno de ellos presentó mejoría clínica ni remisión de la eosinofilia esofágica tras el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones.

La tabla I recoge las características clínicas de los pacientes, así como los hallazgos que presentaron en las pruebas diagnósticas.

Las biopsias de esófago, en todos los casos, mostraron una mucosa con moderada acantosis, papilomatosis e hiperplasia de células basales, destacando la presencia de un infiltrado inflamatorio con predominio de eosinófilos, en número mayor a 24 por campo de gran aumento. Este infiltrado se localizaba fundamentalmente en la parte media y superficial del epitelio (Fig. 5). Ningún paciente presentó infiltrado por eosinófilos en las muestras de estómago o duodeno.

Siete pacientes precisaron tratamiento de su enfermedad: en 5 casos se empleó un esteroide tópico (propionato de fluticasona, 500 µg/12 horas durante 3 meses), en uno de ellos tras fracasar la dilatación endoscópica. En un paciente se administró metilprednisolona (0,5 mg/kg de peso/día durante 6 meses con pauta descendente). En todos los casos tratados se observó mejoría sintomática a partir de la 2ª semana de tratamiento. Finalizado el tratamiento se realizó nueva endoscopia alta, que no mostró hallazgos patológicos. Las biopsias esofágicas obtenidas

en la misma fueron informadas como normales. En un paciente se realizó dilatación endoscópica y continúa asintomático en la actualidad. Dos pacientes no precisaron tratamiento específico, aunque temporalmente recibieron antisecretorios.

## DISCUSIÓN

La esofagitis eosinofílica es una entidad poco frecuente. Desde su primera descripción (7) han sido publicados en la literatura unos 200 casos, de los cuales un 35% se describen en adultos (8). Tradicionalmente considerado un trastorno propio de la edad infantil, asistimos en la actualidad a un claro incremento de los casos diagnosticados y comunicados, por lo que, aunque la incidencia de la enfermedad es desconocida, podría estar en aumento. La EE de presentación en la edad adulta es aún menos conocida, y no se suele considerar en el diagnóstico diferencial de la disfagia. Afecta predominantemente a varones jóvenes durante la 3ª y 4ª décadas de la vida, que asocian en una alta proporción de casos manifestaciones atópicas, lo que se ha relacionado con la probable etiología inmunológica del proceso. La GE es una entidad diferenciada de la EE, de aparición más temprana, en la que casi siempre se encuentra infiltración del estómago e intestino delgado por abundantes leucocitos eosinófilos, y hasta en un 50% de los casos, se acompaña de infiltración esofágica. Cursa con clínica intestinal (dolor abdominal cólico, diarrea, malabsorción y pérdida de peso) (2), síntomas que no presentaron nuestros pacientes.

Paralelamente al aumento en la prevalencia de las enfermedades alérgicas en general y de las manifestaciones atópicas, también se describen cada vez más casos de EE, por lo que, tal y como reconocen diversos autores, la incidencia y prevalencia de esta podría estar en aumento. Este hecho refuerza la hipótesis etiológica de que se trate de una respuesta del órgano a componentes de la dieta o aeroalérgenos, y nos obliga a considerar al esófago como un órgano inmunológicamente activo, capaz de participar en respuestas alérgicas, y no un mero conducto hacia el estómago. Se discute, sin embargo, si el estímulo responsable actúa sobre el esófago de manera local o sistémica (6,9), ya que en una pequeña proporción de casos la esofagitis alérgica es la única manifestación de hipersensibilidad en el paciente, y por otro lado la eosinofilia sanguínea expresa el carácter sistémico del proceso. Pero se ha señalado la diferente distribución geográfica del asma alérgico y de la EE, lo que obliga a considerar otros factores complementarios a la teoría de la hiperreactividad a la dieta o a aeroalérgenos (9).

Todos nuestros pacientes eran jóvenes, con un rango de edades comprendido entre los 15 y los 38 años, predominantemente varones, con historia de disfagia de larga evolución, de curso intermitente y con ocasionales episodios de impactación alimentaria. El motivo de la endoscopia fue en todos los casos el estudio de la disfagia o im-



Tabla I. Características de los casos de esofagitis eosinofílica

	Edad (años) y sexo	Manifestaciones de alergia	Tipo de alérgeno	Eosinofilia	Ig E específica aumentada	Endoscopia en el momento del diagnóstico	Manometría			pH metría de 24 horas	Tratamiento	Respuesta al trata- miento
							EES	Cuerpo esofágico	EEI			
Caso 1	15, varón	Asma estacional	Ácaros, pólenes	No	No	Estenosis concéntrica	Normal	Aperistalsis	Normal	RGE patológico, moderado y mixto	Dilatación endoscópica, corticoides tópicos	Mejoría clínica
Caso 2	17, varón	Asma	Alimentos, pólenes	Sí (7%)	Sí	Esófago anillado, no estenosis. Corrugación	Normal	Aperistalsis	Normal	No RGE patológico	Corticoides tópicos	Mejoría clínica e histológica
Caso 3	18, mujer	Dermatitis, asma, angioedema anafilaxia	Alimentos, pólenes	Sí (9%)	Sí	Esófago anillado, no estenosis	Normotenso, con alguna relajación incompleta	20% de ondas peristálticas normales. 80% de degluciones con ondas simultáneas y peristalsis secundaria	Normal	RGE patológico muy leve	Corticoides tópicos	Mejoría clínica e histológica
Caso 4	22, varón	Dermatitis	Alimentos	No	No disponible	Esófago anillado, no estenosis	Normal	Hipoperistalsis severa	Hipotenso de aspecto irritativo	No RGE patológico	IBP	Asintomático
Caso 5	25, varón	Asma, urticaria	Alimentos	Sí (10%)	Sí	Esófago anillado estenosante, mucosa deslustrada	Normal	Aperistalsis	Normal	No RGE patológico	Corticoides tópicos	Mejoría clínica e histológica
Caso 6	28, varón	Rinoconjuntivitis	Ácaros, pólenes	No	No disponible	Esófago anillado, no estenosis	Normal	Aperistalsis	Normotenso de aspecto irritativo	No disponible	IBP	Asintomático
Caso 7	29, varón	Rinoconjuntivitis	Ácaros, pólenes	No	No disponible	Estenosis concéntrica	Normal	Normal	Normal	No RGE patológico	Corticoides tópicos	Mejoría clínica e histológica
Caso 8	35, varón	Rinoconjuntivitis, asma, dermatitis	Alimentos, pólenes	No	Sí	Estenosis concéntrica	Hipertenso con relajaciones completas	Aperistalsis	Normotenso, con alguna relajación incompleta	RGE patológico, leve y mixto	Corticoides orales	Mejoría clínica e histológica
Caso 9	38, varón	Rinoconjuntivitis	Pólenes	No	No disponible	Esófago anillado estenosante, mucosa granular	Normal	Normal	Levemente hipotenso, con relajacio- nes completas	RGE patológico de intensidad moderada	Dilatación endoscópica	Asintomático

EES: esfínter esofágico superior. EEI: esfínter esofágico inferior. RGE: reflujo gastroesofágico. IBP: inhibidor de bomba de protones.

pactación alimentaria que requirió endoscopia urgente. Dos pacientes fueron remitidos desde la consulta de alergia por presentar disfagia intermitente, sin sospecha clínica previa de EE. Por la experiencia obtenida en nuestro servicio a partir de los recientes diagnósticos de EE, realizamos biopsias en el estudio de pacientes con disfagia en los que la endoscopia no es concluyente.

En todos los casos se asociaban manifestaciones alérgicas, presentes generalmente desde la infancia. Además de disfagia, también pueden presentarse vómitos, regur-

gitaciones o dolor retroesternal (4,6,8). La disfagia es resistente al tratamiento con procinéticos e inhibidores de la secreción ácida gástrica, y suele presentar un curso clínico oscilante, con periodos asintomáticos interrumpidos por episodios de reagudización.

Los hallazgos endoscópicos de nuestros pacientes durante la primera exploración se enmarcan en 2 patrones: estenosis concéntricas que impiden la observación de la mucosa distal, o bien anillos de contracción simultáneos que permiten observar la luz esofágica, aunque ocasio-

nalmente no permitan el paso del endoscopio, lo que produce una "estenosis paradójica" característica. En la literatura han sido descritos otros muchos patrones endoscópicos, como estenosis focales, especialmente en el esófago proximal, largas estenosis segmentarias, o alteraciones discretas del aspecto de la mucosa, que pueden abarcar toda la longitud del órgano, en forma de mucosa de aspecto granular, pérdida del patrón vascular normal, surcos lineales longitudinales, corrugación o exudados blanquecinos puntiformes o papulares que traducen depósitos mucosos o microabscesos constituidos por eosinófilos (6,8). En las posteriores revisiones endoscópicas algunos pacientes mostraron hallazgos distintos a los iniciales, por lo que los hallazgos endoscópicos son variables para un mismo paciente a lo largo de su evolución.

La presencia de eosinófilos en el epitelio escamoso del esófago o en las capas subyacentes ha sido descrita en pacientes con gastroenteritis eosinofílica, enfermedades parasitarias y sobre todo con reflujo gastroesofágico (ERGE) (10), siendo esta última la principal causa de infiltración eosinofílica esofágica, pero característicamente con escaso número de células (generalmente menos de 10 eosinófilos por campo de gran aumento) localizadas en el tercio distal del órgano. Aunque ninguno de nuestros pacientes presentó clínica de ERGE ni lesiones pépticas endoscópicas, la pH-metría de 24 horas detectó reflujo patológico de intensidad moderada en 4 casos. En estos pacientes persistió el infiltrado por más de 24 eosinófilos por campo de gran aumento en ambos tercios esofágicos tras recibir tratamiento con fármacos antisecretores, lo que descarta al reflujo como causa de la infiltración. De hecho, se ha descrito la presencia de reflujo gastroesofágico en la EE como consecuencia inespecífica del trastorno motor derivado de la inflamación del órgano.

En 6 de los 9 pacientes se documentó mediante manometría un trastorno motor del cuerpo esofágico de tipo inespecífico, de intensidad moderada o severa, caracterizado por aperistalsis o peristalsis muy deficiente, con ondas de muy baja amplitud o no transmitidas. Una paciente presentó un curioso trastorno motor de cuerpo esofágico caracterizado por presentar un 80% de los complejos deglutorios formados por una primera onda simultánea, en los 2 tercios inferiores esofágicos, seguida en el 50% de los casos de una onda secundaria peristáltica, de duración y amplitud normales. Sólo un 20% de los complejos deglutorios producían peristalsis normal. Dichas alteraciones manométricas podrían estar en relación con la inflamación de las capas musculares del órgano o del plexo mientérico, y son la causa de las manifestaciones clínicas y de las alteraciones motoras endoscópicas que se observan en la EE. Landres y cols. describieron el caso de un paciente diagnosticado de GE con afectación esofágica en el que el estudio histopatológico mostró también infiltración eosinofílica de la capa muscular esofágica (11), lo que sugiere que las manifestaciones esofágicas son atribuibles a la infiltración muscular. La confirmación de este hecho presenta claras dificultades, pero

mediante ultrasonografía endoscópica en la EE se ha observado un engrosamiento de la mucosa y de la submucosa esofágicas (12), así como de la muscular propia (13), que también podría reflejar un aumento del tono muscular.

Se han ensayado diversos tratamientos para la EE, dirigidos a la eliminación del estímulo antigénico causal, o de la respuesta inmunológica del órgano. Se recomienda en todos los casos el estudio de sensibilización a componentes de la dieta y del ambiente, para evitar o controlar su exposición. En niños existe amplia experiencia en el empleo de dietas restrictivas o elementales, que consiguen resultados favorables (8,14,15), pero en nuestra opinión estas medidas son de difícil aplicación, también en adultos, pues se requiere una terapia de manera continua al tratarse de patología crónica. Las dilataciones endoscópicas proporcionan un alivio temporal de la sintomatología, y como tales han sido propuestas como tratamiento de elección por algunos autores (16), pero en nuestra opinión tampoco constituyen un tratamiento recomendable en tanto que son molestas para el paciente y no resuelven el sustrato inflamatorio del proceso. La hiperreactividad inmune celular subyacente a la EE ha permitido el tratamiento con esteroides. Los corticoides han demostrado una remisión en la infiltración esofágica que va asociada a una mejoría sintomática (3,8,15). Por vía sistémica, la administración de 0,5 mg/kg de metilprednisolona/día durante 6 meses con pauta descendente logra una mejoría prolongada de las manifestaciones clínicas y endoscópicas (4). El tratamiento con propionato de fluticasona, un corticoide sintético no absorbible, aplicado en la lengua y posteriormente deglutido, ha demostrado tanto en la forma infantil de la EE (15) como en la adulta (10,17) resultados similares a los corticoides sistémicos sin efectos adversos, por lo que, por nuestra experiencia y ratificando las observaciones anteriores, consideramos este tratamiento de elección en la actualidad. Recientemente han sido comunicados casos aislados de GE que han respondido a fármacos moduladores de la inflamación dependiente de linfocitos  $T_H2$  como el cromoglicato sódico (18,19), el suplatast tosilate (20) o el montelukast (21), habiendo sido recientemente empleado este último en un escaso grupo de pacientes diagnosticados de EE (22,23). Aunque existen amplios estudios controlados que demuestran la eficacia de estos fármacos en el tratamiento del asma corticodependiente, las escasas comunicaciones aisladas no los hacen, en nuestra opinión, susceptibles de constituir un tratamiento en las eosinofalias del tubo digestivo.

En opinión de los autores, la EE primaria debe ser planteada como un diagnóstico diferencial ante pacientes jóvenes con historia de alergia y síntomas esofágicos, estando indicada la realización de endoscopia y toma de biopsias a distintos niveles, incluso en ausencia de lesión, aunque los síntomas sean leves o intermitentes. La presencia de antecedentes de alergia, en muchos casos desde la infancia, y el largo periodo sintomático

que antecede al diagnóstico plantea la hipótesis de que la EE en adultos pueda tratarse de formas infantiles poco sintomáticas en las que se realiza un diagnóstico tardío. Por su larga evolución es capaz de condicionar fibrosis y estenosis esofágicas en adultos cuando no se trata (6), y debe ser considerada una causa emergente de disfagia, dada su incidencia cada vez más alta. El conocimiento de la enfermedad y su sospecha diagnóstica permitirá identificar un mayor número de casos y plan-

tear estudios que aumenten el conocimiento de esta novedosa y apasionante enfermedad.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores desean manifestar su gratitud al Dr. José Carlos Erdozaín Sosa, por la revisión del texto y los comentarios aportados.