

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
FACULDADE DE MEDICINA**

**PREVALÊNCIA DE ESOFAGITE EOSINOFÍLICA NOS PACIENTES  
PEDIÁTRICOS SUBMETIDOS A ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA**

**Lara de Oliveira Gonçalves**

**Pós-Graduação em Ciências da Saúde**

**2017**

LARA DE OLIVEIRA GONÇALVES

**PREVALÊNCIA DE ESOFAGITE EOSINOFÍLICA NOS PACIENTES  
PEDIÁTRICOS SUBMETIDOS A ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Gesmar Rodrigues Silva  
Segundo – UFU

Uberlândia - MG

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

---

G635p  
2017

Gonçalves, Lara de Oliveira,  
Prevalência de esofagite eosinofílica nos pacientes pediátricos  
submetidos a endoscopia digestiva alta / Lara de Oliveira Gonçalves. -  
2017.

Orientador: Gesmar Rodrigues Silva Segundo.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.  
Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2018.204>  
Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas - Teses. 2. Esofagite eosinofílica - Teses. 3.  
Endoscopia - Pacientes pediátricos - Teses. 4. Crianças - Doenças -  
Teses. I. Silva Segundo, Gesmar Rodrigues. II. Universidade Federal de  
Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III.  
Título.

---

CDU: 61

Angela Aparecida Vicentini Tzi Tziboy – CRB-6/947

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Lara de Oliveira Gonçalves

### **Prevalência de Esofagite Eosinofílica nos pacientes pediátricos submetidos a endoscopia digestiva alta**

Presidente da banca: Prof. Dr. Gesmar Rodrigues Silva Segundo

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

#### **Banca Examinadora**

---

Titular: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Daniela Marques de Lima Mota

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

---

Titular: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Magda Regina Silva Moura

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos

Aos meus pais, Ilsa e Adão, que nunca mediram esforços para o meu aprendizado e mostraram que a educação é a nossa maior herança.

*“Tenha em mente que tudo que você aprende na escola é trabalho de muitas gerações. Receba essa herança, honre-a, acrescente a ela e, um dia, fielmente, deposite-a nas mãos de seus filhos. ”*

*Albert Einstein*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pelo Seu infinito amor. Por me conceder saúde e perseverança para que concluísse esse trabalho.

Aos meus pais, Adão e Ilsa, que sempre me apoiaram e me ajudaram a atingir meus objetivos, sonharam comigo, incentivaram e que vibraram em cada conquista. O exemplo de vocês me impulsiona ser uma pessoa melhor.

À minha irmã Larissa (Issa), por todo apoio, carinho e palavras de incentivo que nunca faltaram. É uma luz no meu caminho.

Ao meu esposo Eduardo, pela ajuda, apoio e paciência nessa caminhada que fica mais leve ao seu lado.

À minha avó, aos meus tios e primos, meus padrinhos Luiza e Diones, agradeço a confiança e as orações para que concluísse esse objetivo.

Ao meu orientador, Dr Gesmar, pela ajuda no trabalho e por toda a paciência, me ensinando a manter a calma nos momentos difíceis, minha gratidão!

À querida Dra Érica, que me mostrou o caminho e me incentivou na pesquisa. Obrigada pelas palavras de apoio e carinho. Seu amor pelo que faz é um exemplo.

À Dra Cristina e Dra Mariza, pelo detalhamento nos laudos endoscópicos e o olhar preciso sobre a doença. À Dra Tânia, pelas sábias orientações.

Ao Matheus, agradeço pela colaboração na pesquisa.

À Elvira do Setor de Arquivo Médico e ao Rafael do Setor de Estatística, agradeço a boa vontade de sempre.

Às secretárias da Pós-Graduação, Gisele e Viviane, pela atenção e auxílio.

Aos meus professores, em especial meus amigos da Pediatria e Neonatologia, muito obrigada pelo exemplo de dedicação e compromisso.

A todos que acreditaram e que não me deixaram desanimar, muito obrigada!

*“Vá até aonde sua vista alcançar e, ao chegar lá,  
você conseguirá enxergar mais longe.”*

J. Pierpont Morgan

## RESUMO

**Introdução:** A esofagite eosinofílica (EoE) é uma doença de reconhecimento recente e sua prevalência tem aumentado exponencialmente nos últimos anos, emergindo como uma das doenças esofágicas mais importantes. É diferenciada da eosinofilia esofágica responsiva aos inibidores da bomba de prótons (EE-IBPR) pela resposta ao tratamento. Poucos estudos até o momento avaliaram a prevalência de EoE e de EE-IBPR na infância. No Brasil, as doenças eosinofílicas esofágicas não tem incidência e prevalência conhecidas. **Objetivos:** Verificar a prevalência de esofagite eosinofílica e de eosinofilia esofágica responsiva ao inibidor de bomba de prótons nos pacientes pediátricos submetidos a endoscopia digestiva alta, com análise de dados epidemiológicos relativos ao sexo, idade, sintomatologia, frequência de atopia, achados endoscópicos e histológicos. **Métodos:** Estudo retrospectivo, observacional e analítico, com avaliação de prontuários médicos de pacientes de 0 a 14 anos submetidos a endoscopia digestiva alta em um hospital terciário, no período de janeiro de 2004 a janeiro de 2014. **Resultados:** Foram realizadas 4.071 endoscopias digestivas altas em 2.651 pacientes pediátricos. A presença de eosinofilia esofágica foi encontrada em 405 biópsias, das quais 127 apresentavam 15 ou mais eosinófilos por campo de grande aumento (eos/CGA), correspondendo a 70 pacientes distintos. Trinta e um pacientes preencheram critérios diagnósticos para EoE, treze para EE-IBPR e 3 para gastroenteropatia eosinofílica. **Conclusão:** A prevalência de EoE confirmada foi de 1,22/ 10.000 e de EE-IBPR foi de 0,51/10.000 crianças. A prevalência de EoE encontrada em crianças submetidas à EDA foi de 1,17%, 0,49% de EE-IBPR e 0,11% para gastroenterite eosinofílica. Não houve diferença estatística significativa entre os pacientes com EoE e EE-IBPR em relação a idade, gênero, presença de atopia, sintomatologia e achados endoscópicos. A prevalência de EoE encontrada no estudo foi próxima a dados descritos na literatura mundial e pode estar subestimada pela dificuldade de acesso as endoscopias digestivas. O maior conhecimento e suspeição da EoE demandam uma estruturação da oferta de endoscopia digestivas para a população pediátrica para seu diagnóstico adequado.

**Palavras chave:** Crianças; Doenças Atópicas; Esofagite Eosinofílica; Eosinofilia Esofágica Responsiva ao Inibidor da Bomba de Prótons; Prevalência.



## ABSTRACT

**Introduction:** Eosinophilic esophagitis is a disease of recent recognition and its prevalence has increased exponentially in recent years, emerging as one of the most important esophageal diseases. It is defined as a chronic, immuno-mediated disease characterized clinically by signs of esophageal dysfunction and histologically by predominantly eosinophilic inflammatory infiltrate. In Brazil, esophageal eosinophilic diseases have no known incidence and prevalence. **Objectives:** To verify the prevalence of eosinophilic esophagitis (EoE) and proton-pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia (PPI-REE) in pediatric patients submitted to upper gastrointestinal endoscopy, with analysis of epidemiological data regarding sex, age, symptomatology, frequency of atopy, endoscopic and histological findings. **Methods:** A retrospective, observational and analytical study was carried out, with an evaluation of medical records of pediatric patients aged 0 to 14 years submitted to upper gastrointestinal endoscopy in a tertiary hospital from January 2004 to January 2014. **Results:** A total of 4,071 upper digestive endoscopies were performed in 2,651 patients, considering the population of 253,706 children in the area of coverage. Seventy patients had esophageal biopsy with 15 or more eosinophils per large increase field, and 31 patients fulfilled diagnostic criteria for EoE, 13 for PPI-REE and 3 for eosinophilic gastroenteritis. There was no statistically significant difference between patients with EoE and PPI-REE in relation to age, gender, presence of atopy, symptomatology and endoscopic findings. The prevalence of confirmed eosinophilic esophagitis was calculated considering 0 to 14 years old local population, reached 1.22 children in each group of 10,000, while the prevalence of confirmed reached 0.51 / 10,000. **Conclusion:** The prevalence of EoE found in the study were similar to previously reported in literature and probably is underestimated due the difficult assess to upper digestive endoscopy. The increase awareness and suspicion around EoE leads to a necessity of adequate infrastructure to offer upper digestive endoscopy to perform the correct diagnosis of EoE.

**Key words:** Childhood; Atopic Diseases; Eosinophilic Esophagitis; Proton Pump Inhibitor Responsive Esophageal Eosinophilia; Prevalence.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|  |    |
|--|----|
| Figura 1. Fluxograma do estudo .....   | 37 |
| Figura 2. Eosinófilos pré e pós tratamento com IBP em pacientes com EE-<br>IBPR..... | 38 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes nos grupos EoE e EE-IBPR .....     | 39 |
| Tabela 2. Características endoscópicas e histológicas dos pacientes nos grupos EoE e EE-IBPR ..... | 40 |

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

|         |  |
|---------|--|
| DRGE    | Doença do Refluxo Gastroesofágico                                |
| EDA     | Endoscopia Digestiva Alta  |
| EOS/CGA | Eosinófilos Por Campo de Grande Aumento                          |
| EoE     | Esofagite Eosinofílica   |
| EE-IBPR | Eosinofilia Esofágica Responsiva ao Inibidor da Bomba de Prótons |
| IBP     | Inibidor de Bomba de Prótons                                     |

## SUMÁRIO

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Introdução .....</b>   | <b>12</b> |
| <b>2</b> | <b>Fundamentação Teórica .....</b>  | <b>14</b> |
| 2.1      | Esofagite Eosinofílica .....  | 14        |
| 2.1.1    | Histórico .....   | 14        |
| 2.1.2    | Prevalência .....   | 15        |
| 2.1.3    | Definição e Diagnóstico .....   | 16        |
| 2.1.4    | Patogênese .....  | 17        |
| 2.1.5    | Condições associadas e manifestações clínicas .....   | 18        |
| 2.1.6    | Manifestações endoscópicas e histológicas .....   | 19        |
| 2.1.7    | Diagnóstico diferencial entre Esofagite Eosinofílica, Doença do Refluxo<br>Gastroesofágico e Eosinofilia Esofágica IBP-Responsiva ..... | 20        |
| 2.1.8    | Tratamento .....  | 20        |
| <b>3</b> | <b>Objetivos .....</b>  | <b>23</b> |
| 3.1      | Objetivo geral .....  | 23        |
| 3.2      | Objetivo específico .....   | 23        |
| <b>4</b> | <b>Cópia do artigo .....</b>  | <b>24</b> |
| <b>5</b> | <b>Referências Bibliográficas .....</b>   | <b>40</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

A esofagite eosinofílica (EoE) é considerada a principal causa de disfagia e impactação alimentar em crianças e a segunda causa de esofagite crônica, atrás apenas da doença do refluxo gastroesofágico (LUCENDO et al., 2017). É definida como uma doença primária do esôfago, crônica e imunomediada, caracterizada clinicamente por sintomas de disfunção esofageana e histologicamente por infiltrado inflamatório predominantemente eosinofílico, com a presença de 15 ou mais eosinófilos por campo de grande aumento (LIACOURAS et al., 2011). Outras doenças que cursam com eosinofilia esofágica, como a doença do refluxo gastroesofágico, doença de Crohn, infecções parasitárias e síndromes hipereosinofílicas devem ser afastadas para seu correto diagnóstico (PAPADOPOULOU et al., 2014).

A EoE é mais comum em pacientes do sexo masculino e com história de doenças alérgicas, entre elas alergia alimentar, asma, rinite e dermatite atópica (LUCENDO et al., 2017; PAPADOPOULOU et al., 2014). As doenças eosinofílicas esofágicas, em particular a EoE, apresentam ampla diversidade do seu espectro clínico tanto em adultos quanto em crianças e o início dos sintomas ocorre em idades bastante diversas. Lactentes e crianças menores apresentam intolerância ou recusa alimentar, vômitos frequentes, dor abdominal ou retroesternal, enquanto nos adolescentes a doença pode mimetizar sintomas persistentes da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) ou cursar com disfagia e impactação alimentar. Sintomas menos específicos como irritabilidade e baixo ganho ponderal também são observados (PENTIUK; MILLER; KAUL, 2007).

A incidência e a prevalência da EoE tem aumentado nos últimos anos e diversos estudos tem se desenvolvido para melhor compreender a doença. A prevalência da EoE é variável nas diversas partes do mundo, com frequência estimada na população em geral entre 13 a 49 casos/ 100.000 habitantes, podendo ocorrer em 23 a 50% dos pacientes submetidos a endoscopia digestiva alta com sintomas de disfagia e impactação alimentar (LUCENDO et al., 2017). Até o momento, a prevalência de EoE no Brasil não é conhecida.

Pacientes com eosinofilia esofágica detectada em um primeiro exame devem receber tratamento com inibidor de bomba de prótons por oito a doze semanas,

segundo consenso publicado anteriormente (LIACOURAS et al., 2011). Em pacientes respondedores à terapia com inibidor de bomba de prótons (IBP) firma-se o diagnóstico de eosinofilia esofágica IBP responsiva (EE-IBPR); a gastroenterite eosinofílica é diagnosticada em pacientes com infiltrado eosinofílico em outras regiões do trato gastrointestinal, e não exclusivamente ao esôfago. A EoE, por sua vez, é diagnosticada quando há persistência de mais de 15 eosinófilos por campo de grande aumento (eos/ CGA) após a terapia com IBP e restrita ao esôfago. Essa diferenciação foi estipulada para evitar que pacientes respondedores ao IBP fossem submetidos a tratamentos desnecessários, como a dieta de exclusão alimentar.

As características clínicas, histológicas e endoscópicas são semelhantes entre os pacientes com EoE e EE-IBPR; ainda não está claro se a EE-IBPR se trata de um espectro da DRGE, um subtipo de EoE ou ainda uma entidade clinicopatológica distinta (DELLON et al., 2013; MOAWAD et al., 2014). Estudos publicados recentemente observaram que a frequência de atopia é maior nos pacientes com EoE (JIAO et al., 2017), sugerindo diferenças entre elas, embora outras publicações consideram problemática a diferenciação entre duas doenças pela resposta ao tratamento (SODIKOFF e HIRANO, 2016).

As doenças eosinofílicas esofágicas apresentam ampla diversidade em seu espectro clínico e representam atualmente um grande desafio para médicos. A necessidade de estabelecer o correto diagnóstico, além do entendimento do real significado patológico da presença de eosinófilos na análise histológica do esôfago tornou importante a realização de biópsias de forma rotineira em todas as EDA.

As doenças eosinofílicas esofágicas, em particular a Esofagite Eosinofílica (EoE), apesar de não apresentar incidência e prevalência conhecidas em nosso meio, são atualmente emergentes em todo o mundo. O seu reconhecimento e diagnóstico precoce são de relevância para adoção do tratamento adequado.

## **2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### **2.1 Esofagite Eosinofílica**

#### **2.1.1 Histórico**

Eosinófilos são células responsáveis pela defesa contra parasitas e pela fagocitose de complexos antígeno-anticorpo e não são encontrados habitualmente no esôfago, sendo a infiltração eosinofílica esofágica uma condição patológica. O primeiro relato de infiltração eosinofílica esofágica e intestinal foi publicado em 1977, em um adulto com disfagia e dor retroesternal (DOBBINS; SHEAHAN; BEHAR, 1977). No ano seguinte, Landres, Kuster e Strum descreveram o primeiro caso de eosinofilia restrita ao esôfago em um paciente com disfagia, dor epigástrica e subesternal associada a acalasia, considerando o caso como uma variação da gastroenterite eosinofílica descrita anteriormente (LANDRES; KUSTER; STRUM, 1978).

Em 1982, um estudo conduzido na população pediátrica relacionou a presença de eosinófilos na mucosa esofágica com a esofagite de refluxo (WINTER et al., 1982). Porém, em 1993, Attwood e colaboradores observaram a presença de eosinofilia esofágica em pacientes com pHmetria normal, com sintomas de disfagia intermitente e impactação alimentar, sugerindo uma doença eosinofílica esofágica distinta da DRGE (ATTWOOD et al., 1993).

Desde então, diversos estudos desenvolveram-se para melhor avaliar esta nova entidade clinicopatológica (GONSALVES, 2008). Em 1999, Ruchelli e colaboradores descreveram a persistência de eosinofilia esofágica em pacientes tratados com medicação antirrefluxo, observando a associação de falha terapêutica naqueles com história de alergia e maior quantidade de eosinófilos encontrados às biópsias esofágicas. Esses mesmos pacientes apresentaram melhora dos sintomas após tratamento com corticoesteróides ou exclusão alimentar (RUCHELLI et al., 1999).

A associação de eosinofilia esofágica com a doença do refluxo contribuiu por muitos anos para o atraso no reconhecimento da EoE como uma doença distinta e para seu correto diagnóstico. O crescente número de publicações contribuiu para a melhor difusão da EoE, de tal modo que sua incidência e prevalência tem aumentado exponencialmente nos últimos anos. Há pouco tempo considerada uma



doença rara, a EoE é atualmente a principal causa de disfagia e impactação alimentar em crianças, cursando com prejuízo na qualidade de vida destes pacientes.

### **2.1.2 Prevalência**

A publicação de consensos permitiu um maior conhecimento da doença pela comunidade médica, aumentando consideravelmente o número de diagnósticos de EoE. Nos Estados Unidos e Europa, a prevalência de EoE estimada na população em geral é de 1-5/10.000 habitantes, podendo ocorrer em até 54% dos pacientes que são submetidos a endoscopia digestiva alta (EDA) com queixa de impactação alimentar (FURUTA; KATZKA, 2015).

Outro estudo realizado nos Estados Unidos estimou a prevalência da doença em 56,7/100.000 em adultos e na faixa etária pediátrica de 50,5/100.000, após a análise de um banco de dados americano entre os anos de 2009 a 2011; a EoE foi duas vezes mais frequente em homens do que mulheres (DELLON et al., 2014).

O número de casos de EoE nos países asiáticos, embora menos frequente, também tem aumentado nos últimos anos (ISHIMURA et al., 2015). No Japão, a prevalência de EoE foi estimada em 0,02% após um estudo prospectivo que avaliou 23.346 pacientes submetidos a EDA de rotina, totalizando em 17.1/100.000 casos (FUJISHIRO et al., 2011). Uma revisão publicada em 2015 avaliou a prevalência da doença nos países orientais, mostrando que a mesma sofreu influência da região em que ocorreu o estudo e da indicação pela qual o paciente é submetido à EDA (KINOSHITA et al., 2015).

Existem poucos estudos sobre a prevalência de EoE na população pediátrica. Um estudo realizado na Arábia Saudita avaliou 2.127 EDA realizadas em crianças e encontrou uma prevalência de 0,85% (SAADAH; ABURIZIZA; ABU SHAKRA, 2012). Outros estudos em centros regionais encontraram as prevalências de 4/10.000 em Ohio, entre os anos de 2000 e 2003 (NOEL; PUTNAM; ROTHENBERG, 2004), 0,89/10.000 na Austrália (CHERIAN; SMITH; FORBES, 2006) e 0,16/10.000 no sul da Dinamarca (DALBY et al., 2010).

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| NOEL; PUTNAM; ROTHENBERG, 2004      | Ohio, EUA.<br>Retrospectivo, 2000 a 2003.<br>Crianças de 0-19 anos.           |
| CHERIAN; SMITH; FORBES, 2006        | Austrália Ocidental.<br>Retrospectivo, 1995 a 2004.<br>Crianças de 0-14 anos. |
| DALBY et al., 2010                  | Sul da Dinamarca.<br>Prospectivo, 2005 a 2007.<br>Crianças de 0-16 anos.      |
| SAADAH; ABURIZIZA; ABU SHAKRA, 2012 | Arábia Saudita.<br>Retrospectivo, 2002 a 2011<br>Crianças de 0-18 anos.       |

Estudos publicados referentes a prevalência de EoE na população pediátrica. Região, ano, tipo de estudo e faixa etária da população estudada.

Os dados encontrados na literatura são divergentes diante do tipo de estudo conduzido e do tamanho da amostra analisada, sendo a prevalência mais alta quando as EDA foram realizadas na população sintomática. No Brasil, a incidência das doenças eosinofílicas gastrointestinais não são conhecidas.

### 2.1.3 Definição e Diagnóstico

Em 2007, foi publicado o primeiro consenso internacional para diagnóstico e tratamento de EoE (FURUTA et al., 2007). O consenso foi revisado em 2011, e atualmente a EoE é definida como uma entidade clinicopatológica, crônica e imunomediada, caracterizada clinicamente por sintomas de disfunção esofageana e histologicamente por infiltrado predominantemente eosinofílico em um ou mais fragmentos de biópsias esofágicas (LIACOURAS et al., 2011).

A presença de 15 ou mais eos/ CGA é considerada para o diagnóstico, com poucas exceções. Outros achados histológicos como microabscessos eosinofílicos, hiperplasia da camada basal, dilatação dos espaços intercelulares e fibrose na lâmina própria também podem estar presentes às biópsias de pacientes com EoE.

Outras doenças que cursam com eosionofilia esofágica devem ser afastadas para seu correto diagnóstico, como a doença do refluxo gastroesofágico, doença de

Crohn, síndromes hipereosinofílicas, infecções (Candida, herpes) e doenças do colágeno (FURUTA et al., 2007 e LIACOURAS et al., 2011).

A EoE deve responder ao tratamento com dieta de exclusão alimentar, corticoide tópico ou com ambos. Pacientes respondedores à terapia com inibidores da bomba de prótons receberam o diagnóstico de Eosinofilia Esofágica IBP-responsiva (EE-IBPR) (LIACOURAS et al., 2011).

#### **2.1.4 Patogênese**

A exposição precoce a fatores agressores afetando o sistema imune parece levar a mudanças epigenéticas que predispõe à doença. A alteração em três genes codificadores de proteínas foi observada em pacientes com EoE (FURUTA; KATZKA, 2015).

Estudos observaram que pacientes com EoE apresentam alteração na permeabilidade epitelial desencadeada por antígenos alimentares, com dilatação dos espaços interepiteliais e baixa produção de proteínas, entre elas a filagrina e zonulina-1 que atuam na função de barreira (KATZKA et al., 2014), e a desmogleína-1, responsável pela adesão de moléculas (SHERRILL et al., 2014). Essa alteração da permeabilidade favorece a atuação de antígenos ambientais no esôfago, levando ao recrutamento de eosinófilos no local.

A predominância de EoE observada no sexo masculino pode ser justificada por polimorfismos nos genes que expressam a linfopoietina tímica estromal, os quais foram identificados apenas em pacientes masculinos; a linfopoietina tímica estromal tem papel importante na deflagração de repostas Th2 (SHERRILL et al., 2010). Uma história familiar positiva foi relatada em até 2% dos casos (FURUTA; KATZKA, 2015) e a ocorrência da doença em gêmeos também foi observada, embora essas associações pareçam estar relacionadas ao ambiente em comum dos sujeitos (LUCENDO et al., 2017).

A frequência de atopia é significativamente maior nos pacientes com EoE quando comparadas à população em geral, embora não existam estudos que comprovem que a presença de rinite, asma e dermatite predisponham à EoE (LUCENDO et al., 2017).

Considerada uma forma de alergia alimentar, pacientes com EoE apresentam uma hipersensibilidade a antígenos alimentares e também a aeroalérgenos, que parecem estar envolvidos por sensibilização cruzada (Van RHIJN et al., 2013). A

sensibilização para alimentos e/ou aeroalérgenos é descrita em 65,6% (DELLON et al., 2014) a 77,1% desses pacientes (REZENDE et al., 2014). Parece ocorrer uma superprodução de interleucina-5, responsável pela proliferação de precursores e ativação de eosinófilos, e de interleucina-13, que reduz a expressão de citocinas pró-inflamatórias (FURUTA; KATZKA, 2015). Um estudo experimental utilizando anticorpos anti-interleucina-13 mostrou uma redução de até 60% da contagem de eosinófilos nas biópsias esofágicas (ROTHENBERG et al., 2015).

### **2.1.5 Condições associadas e manifestações clínicas**

A EoE é mais frequente em pacientes do sexo masculino e com história de doenças alérgicas (LIACOURAS et al., 2011). Prematuridade, parto cesárea, ausência de aleitamento materno e uso de antibióticos na infância são considerados fatores de risco para EoE, uma vez que afetam o sistema imune em uma fase precoce da vida (JENSEN et al., 2013).

Os sintomas de EoE variam de acordo com a idade de apresentação; lactentes geralmente apresentam sintomas inespecíficos, como regurgitação, vômitos e inapetência. Crianças maiores podem apresentar vômitos e dor abdominal, enquanto adolescentes queixam de disfagia e sintomas persistentes de refluxo gastroesofágico. A inflamação persistente pode levar à fibrose subepitelial e disfunção neural, com prejuízo à força propulsiva do órgão, acarretando em impactação alimentar (PAPADOPOULOU et al., 2014).

Um estudo americano (DELLON et al., 2014) observou maior frequência de dor abdominal, náuseas, vômitos e atraso do crescimento na população pediátrica, enquanto em adultos a queixa de disfagia foi a mais comum.

Os sintomas podem ser subestimados pelo caráter crônico da doença, levando a um atraso no diagnóstico. A frequência de EoE em crianças submetidas a EDA com queixa de dor abdominal foi de 6% (THAKKAR et al., 2009). Em raros casos, a doença pode se manifestar de forma abrupta, manifestando-se por ruptura esofágica espontânea decorrente da impactação (FURUTA; KATZKA, 2015).

Alguns estudos buscaram correlacionar EoE com outras doenças, por exemplo, doença celíaca, doença de Crohn e doenças do tecido conjuntivo. A associação com doença celíaca, já que ambas as doenças são deflagradas por antígenos alimentares e respondem à terapia de exclusão alimentar (JENSEN et al., 2015), foi afastada por estudos posteriores (LUCENDO et al., 2017). Por outro lado,

a associação de EoE e doença de Crohn tentou ser justificada pela disfunção imune levando à lesão de mucosa (MULDER et al., 2011). O risco de EoE em pacientes com doenças do tecido conjuntivo, como Ehlers-Danlos e síndrome de Marfan foi oito vezes maior (ABONIA et al., 2013), porém futuras investigações são necessárias para a correlação entre as doenças. A frequência de EoE observada em pacientes com paralisia cerebral também foi maior do que na população pediátrica em geral (DE NÁPOLIS et al., 2015).

#### **2.1.6 Manifestações endoscópicas e histológicas**

Não existem sinais endoscópicos patognomônicos da EoE, embora achados como edema de mucosa, estrias verticais, pontilhado brancacento, anéis esofágicos e estenoses sejam frequentemente encontrados nas endoscopias destes pacientes (FURUTA; KATZKA, 2015).

Para o diagnóstico histológico, são necessárias pelo menos seis biópsias de diferentes partes do esôfago, preferencialmente em áreas com anormalidades endoscópicas, uma vez que estão associadas a maior infiltrado eosinofílico. Entretanto, alterações histológicas podem ocorrer em até 32% das EDA sem alterações macroscópicas (SPERGEL et al., 2011). Também devem ser obtidos fragmentos da mucosa gástrica e duodenal a fim de excluir a gastroenterite eosinofílica.

Os consensos publicados consideram para o diagnóstico de EoE pelo menos 15 eosinófilos por campo de grande aumento. Esta quantidade mínima de eosinófilos foi estabelecida a fim de diferenciar a EoE de outras doenças eosinofílicas esofágicas e aumentar a uniformidade dos diagnósticos da doença (LUCENDO et al., 2017).

Microabscessos eosinofílicos, hiperplasia da camada basal, aumento dos espaços intercelulares, alongamento de papilas e fibrose da lâmina própria também são considerados para o diagnóstico histológico (LIACOURAS et al., 2011; PAPADOPOULOU et al., 2014). Recentemente, um escore histológico (EoE histologic scoring system - EoEHSS) tem sido proposto para avaliação das biópsias, considerando oito características histológicas: densidade eosinofílica, hiperplasia da camada basal, abscessos eosinofílicos, presença de eosinófilos na camada superficial, dilatação dos espaços intercelulares, alteração da superfície epitelial, disqueratose epitelial e fibrose da lamina própria, pontuando a severidade e a

extensão das alterações. A finalidade desse score foi desenvolver um método objetivo de analisar as alterações histológicas esofágicas além da contagem eosinofílica (COLLINS et al., 2017).

### **2.1.7 Diagnóstico diferencial entre Esofagite Eosinofílica, Doença do Refluxo Gastroesofágico e Eosinofilia Esofágica IBP-Responsiva**

EoE e eosinofilia esofágica IBP-responsiva (EE-IBPR) apresentam características clínicas, endoscópicas e histológicas semelhantes. Nos consensos publicados em 2011 e 2014, era recomendado o tratamento com inibidor da bomba de prótons por oito a doze semanas em todas as crianças com eosinofilia esofágica, e após esse período uma nova EDA com biópsia deveria ser realizada. O diagnóstico de EoE era confirmado se houvesse persistência da eosinofilia (LIACOURAS et al., 2011). A distinção entre pacientes com EoE e EE-IBPR foi proposta a fim de evitar o tratamento desnecessário de exclusão alimentar nos pacientes com EE-IBPR (PAPADOPOULOU et al., 2014).

Publicações recentes tem procurado definições para a EE-IBPR como por exemplo, um espectro da DRGE, um subtipo de EoE ou ainda, uma doença distinta (MOAWAD et al., 2014). Jiao e colaboradores, em 2017, após avaliarem dezesseis pacientes com EE-IBPR, onze com EoE e trinta e nove com DRGE, não encontram diferenças clínicas e endoscópicas significativas entre os pacientes com EE-IBPR e EoE, porém a frequência de asma e alergia alimentar foi maior no grupo com EoE. Por outro lado, a prevalência de disfagia e doenças atópicas foi maior nestes pacientes quando comparados com o grupo com DRGE (JIAO et al., 2017). No entanto, outros autores reportam que EE-IBPR e EoE são a mesma doença, considerando uma visão simplista diferenciá-las pela resposta ao tratamento com inibidores de bomba (SODIKOFF e HIRANO, 2016).

Por outro lado, é bem estabelecido que EoE e DRGE podem coexistir, mas são doenças distintas. A DRGE pode causar dano à integridade da mucosa esofágica, facilitando a ação de antígenos que levariam à EoE, que por sua vez poderia induzir a dismotilidade, levando a alterações funcionais e estruturais no esôfago e predispondo o paciente a DRGE (LUCENDO et al., 2017; PAPADOPOULOU et al., 2014).

### **2.1.8 Tratamento**

Um *guideline* publicado em 2014 pelo grupo de trabalho de EoE e pelo comitê da “The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition – ESPGHAN” forneceu orientações práticas para o manejo e tratamento da EoE na infância (PAPADOPOULOU et al., 2014), e foi reformulada recentemente por Lucendo e colaboradores (LUCENDO et al., 2017).

O tratamento visa resolver os sintomas e as alterações endoscópicas e histológicas, com controle da inflamação e melhora do funcionamento esofágico. Crianças, principalmente lactentes, tem dificuldade em relatar e/ ou mensurar os sintomas, ficando o controle da doença às custas das análises histológicas (PAPADOPOULOU et al., 2014). O manejo do tratamento deve ser feito por um acompanhamento multidisciplinar com gastroenterologista, alergista e nutricionista e inclui medidas dietéticas e farmacológicas.

O primeiro estudo sobre tratamento dietético, proposto em 1995, relatou a melhora clínica e histológica em dez crianças que receberam fórmula de aminoácidos exclusivamente (KELLY et al., 1995). Devido a dificuldade de adesão à terapia, duas novas estratégias dietéticas foram propostas: dieta de exclusão direcionada de acordo com a história clínica do paciente e testes alérgicos e a exclusão empírica de seis alimentos potencialmente alergênicos e associados a EoE, sendo eles leite, ovo, soja, trigo, amendoim e frutos do mar. Uma revisão publicada em 2007 relatou que a alergia alimentar foi diagnosticada em mais de 90% dos pacientes com EoE (SPERGEL, 2007).

A escolha do tratamento deve ser individualizada, embora nos pacientes pediátricos com história de múltiplas alergias, atraso no crescimento e o EoE refratária, a fórmula elementar seja a mais indicada (PAPADOPOULOU et al., 2014). A duração da exclusão alimentar é de 4 a 12 semanas, com reintrodução gradual dos alimentos e observação dos sintomas. O custo do tratamento, baixa aderência e deficiências nutricionais são limitações a essa terapia.

O emprego de corticoesteróides tópicos, em monoterapia ou associados a exclusão alimentar também é utilizado no tratamento de EoE. A solução de budesonida mostrou-se efetiva na melhora clínica e histológica em 53% dos pacientes pediátricos (GUPTA; VITANZA; COLLINS, 2015). Outra opção é o propionato de fluticasona deglutido, que possui a mesma eficácia quando comparada a prednisona oral na remissão inicial dos sintomas. As doses recomendadas para crianças são, inicialmente, 88 a 440 µg duas a quatro vezes ao

dia, atentando-se a não consumir comidas ou bebidas por 30 minutos após ingerir a medicação (PAPADOPOULOU et al., 2014).

O uso de corticoides sistêmicos fica reservado apenas àqueles pacientes com necessidade de alívio rápido dos sintomas, como disfagia intensa e impactação alimentar (PAPADOPOULOU et al., 2014), considerando-se o risco potencial de candidíase, supressão adrenal e desmineralização óssea (FURUTA; KATZKA, 2015).

Em pacientes sintomáticos, com estenose esofágica e não respondedores às outras formas de tratamento, é indicado sessões gradativas de dilatação esofágica, com a finalidade de minimizar o risco de perfuração esofageana e melhora da qualidade de vida (FURUTA; KATZKA, 2015).

Apesar do aumento das publicações sobre a EoE, pouco se sabe sobre a duração do tratamento e seus benefícios a longo prazo. Em pacientes com história de impactação alimentar ou sintomas importantes, é recomendado a manutenção da terapia por tempo prolongado (LIACOURAS et al., 2011).



### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Determinar a prevalência de doenças eosinofílicas esofágicas nos pacientes pediátricos no período de janeiro de 2004 a janeiro de 2014.

#### **3.2 Objetivo específico**

Determinar a prevalência de esofagite eosinofílica a partir da análise de laudos de biópsias esofágicas e do prontuário médico em pacientes pediátricos submetidos à endoscopia digestiva alta (EDA) em um centro de referência terciário, no período de janeiro de 2004 a janeiro de 2014.

Determinar a prevalência de eosinofilia esofágica responsiva ao inibidor de prótons e gastroenterite eosinofílica nos laudos de biópsias esofágicas e do prontuário médico em pacientes pediátricos submetidos à endoscopia digestiva alta (EDA) em um centro de referência terciário, no período de janeiro de 2004 a janeiro de 2014.

Descrever dados epidemiológicos relativos ao sexo, idade, procedência e sintomatologia dos pacientes com EoE, EE-IBPR e gastroenterite eosinofílica.

#### **4 CÓPIA DO ARTIGO**

**“Prevalence of eosinophilic esophagitis and proton pump inhibitor responsive esophageal eosinophilia in childhood in the central Brazil: how many are we missing?”**

# Submission Confirmation

---

[Print](#)

Thank you for your submission

---

**Submitted to**

Pediatric Allergy and Immunology

**Manuscript ID**

PAI-17-O-0247

**Title**

Prevalence of eosinophilic esophagitis and proton pump inhibitor responsive esophageal eosinophilia in childhood in the central Brazil: how many are we missing?

**Authors**

Goncalves, Lara

Lopes, Matheus

Rezende, Erica

Segundo, Gesmar

**Date Submitted**

27-Jul-2017

**Abstract:****Gonçalves LO, Lopes MMNR, Rezende ERMA, Segundo GRS****Prevalence of eosinophilic esophagitis and proton pump inhibitor responsive esophageal eosinophilia in childhood in the central Brazil: how many are we missing?***Pediatr Allergy Immunol*

Word Abstract: 249

**Background:** Few studies have assessed the prevalence of eosinophilic esophagitis (EoE) and proton pump inhibitor responsive esophageal eosinophilia (PPI-REE) in childhood. The study aim is determine the prevalence of EoE and PPI-REE in pediatric patients submitted to upper gastrointestinal endoscopy (UGE), with analysis of epidemiological data regarding sex, age, symptomatology, frequency of atopy and endoscopic and histological findings.

**Methods:** A retrospective, observational and analytical study performed with an evaluation of medical records of patients aged 0 to 14 years who underwent to upper gastrointestinal endoscopy in a tertiary hospital from January 2004 to January 2014.

**Results:** A total of 4071 upper digestive endoscopies were performed in 2651 patients. Esophageal eosinophilia was found on 405 biopsy reports, being 127 with 15 or more eosinophils per high-power field in 70 different patients. Thirty-one fulfilled diagnostic criteria for EoE, 13 for PPI-REE and three for eosinophilic gastroenteritis. No statistically difference was found between groups EoE and PPI-REE regarding age, gender, atopic diseases, symptoms and endoscopic findings. The prevalence of confirmed EoE was 1.22 children per group of 10,000 children for the studied period while the confirmed PPI-REE was 0.51/10,000 children.

**Conclusion:** The prevalence of EoE and PPI-REE found in the present study was similar to that described in worldwide literature, however, the childhood population prevalence of PPI-REE could be considered a novel epidemiological information. These data may be underestimated due the difficulties to access UGE. The increase knowledge around esophageal eosinophilic diseases on childhood requires associated improvement in the healthy system infrastructure.

**Key words:** eosinophilic esophagitis; proton pump inhibitor responsive esophageal eosinophilia; atopic diseases; childhood; prevalence.

**Corresponding author and address:**

Gesmar Rodrigues Silva Segundo

Pediatrics Department, Universidade Federal de Uberlândia

Av. Pará, 1720, Bloco 2H

Uberlândia, MG, Brasil. CEP 38400-902

E-mail: [gesmar@famed.ufu.br](mailto:gesmar@famed.ufu.br)

## Introduction

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic disease, immune/antigen-mediated, characterized clinically through signs of esophageal dysfunction and histologically by inflammatory infiltrate, predominantly eosinophilic (1). Prior studies have identified an association between atopic diseases, such as food allergies, allergic rhinitis, atopic dermatitis and asthma, and EoE (2). The clinical symptoms diverge with age; EoE should be considered in older children and adults who present with symptom of esophageal dysfunction and/or fibrosis such as dysphagia, odynophagia, or food impaction while in infants and younger children the symptoms often mimic those related with gastroesophageal reflux disease (GERD), but with no improvement on conventional treatment alone (1-4).

The EoE diagnosis demands the existence of 15 or more eosinophils per high power field (hpf) in one or more fields of biopsy specimens (minimal of 4 specimens) while the patient is on adequate dosage of proton pump inhibitor (PPI), exclusively in the esophagus, as well as the exclusion of other diseases associated with esophageal eosinophilia (1,4,5). Other endoscopic findings such as thickening and opacity of the mucosa, esophageal rings and white exudates are common in EoE, although an endoscopically normal esophagus cannot exclude the disease (1,4,5,6). On histology, esophageal tissue of patients with EoE is characterized by esophageal barrier defects such as basal layer cell hyperplasia, papillary elongation, dilation of the intercellular space, presence of microabscesses and eosinophil infiltrates (1,4,5). Untreated EoE can result in significant impairment in quality of life and once diagnosed, the control of esophageal inflammation, through topical corticosteroid therapy and/or allergen identification and avoidance should be initiated in order to relieve symptoms and prevent food impaction due esophageal stricture formation (7).

Limited studies with different designs, including prospective and retrospective registries of cases, series of endoscopies and population-base studies, have shown that incidence and prevalence of EoE have increased (6,8). One important aspect related to the prevalence of EoE is the access to digestive endoscopies, which can lead to a variability in the prevalence purely through the difficulty or not of accessing procedures, and thus it is underestimated, since the diagnosis depends on histological confirmation (1-7). The incidence and/or prevalence of eosinophilic esophageal diseases are not known in Brazil; previously published studies were focus on isolated or a series of cases (6,8). The knowledge of diseases prevalence is

extremely important to understand their impact on the population and also is an essential tool for the dimensioning of the infrastructure necessary for control and control of the same.

We perform a retrospective cohort study aimed to determine the prevalence of EoE and PPI-REE in pediatric patients over a ten-year period, through demographic and clinical data analysis, endoscopic reports and biopsy results from patients.

## **Materials and Methods**

The unit of gastrointestinal endoscopy at the Clinical Hospital of Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) is the only provider of upper gastrointestinal endoscopy (UGE) for pediatric population from 30 cities that make up our reference macro-region, with a total of 253,706 children at range 0-14-year-old age, according to the IBGE/census (9). This estimation for regional population was used for the prevalence calculation.

We extracted data from the hospital electronic records of 4071 performed UGE in children in our hospital between January 2004 and January 2014, to generate a retrospective cohort. Direct patient identifiers were removed to create a dataset with limited identifiers (eg, date of birth, date of UGE performance, diagnoses, UGE code, etc.). According to hospital electronic records, these 4071 endoscopies were performed on 2651 different patients. After the analysis of the biopsies, all patient medical records that presented  $\geq 15$  eos/hpf were analyzed and data related to clinical features and UGE findings were added to the previous patient's datasheet. The diagnosis of EoE, PPI-REE and other eosinophilic diseases were reviewed according the current guidelines (1). The research study was approved by the ethics committee of Universidade Federal de Uberlândia.

A Student's t-test was used for the analysis of continuous variables and Fisher's exact test for the categorical variables. The level of significance used was  $p < 0.05$  with two tails using the program GraphPad Prism 5.0 (La Jolla, CA).

## **Results**

The algorithm flowchart representation of our study cohort is shown in the Figure 1. 4071 UGE were performed in 2651 different patients in the period; from these 4071 UGE, only 2158 (53%) accomplished esophageal biopsies, and esophageal eosinophilia was reported on 405 of these anatomopathological analysis,

being 127 with more than 15 eos/hpf. The medical files analyses from these 127 reports were accomplished in 70 different patients, representing 2.64% of 2651 patients who underwent UGE (Figure 1). Among this group, the diagnosis criteria for EoE were fulfilled in 31 (1.17%), 13 (0.49%) patients were found to have diagnostic criteria for PPI-REE and 3 (0.11%) for eosinophilic gastroenteritis. Other 23 (0.87%) patients did not perform the follow-up UGE to differentiate between EoE and PPI-REE (Figure 1). One interesting finding among this group of 70 patients with more than 15 eosinophils/hpf was the presence of four (5.7%) patients submitted to UGE after caustic ingestion; two improved the esophageal eosinophilia after treatment with PPI and were classified as PPI-REE; the other two patients did not complete the follow up UGE and we are not able to classified as EoE or PPI-REE. Other intriguing data found among with EoE was the existence of nine patients with cerebral palsy.

The prevalence of EoE and PPI-REE was calculated considering the total children aged from 0 to 14-year-old living in the macro-region reference for our hospital, estimated in a total number of 253,706, as referenced previously. The prevalence of confirmed EoE was found to be 1.22 children per group of 10,000 for the studied period and the prevalence of confirmed PPI-REE was 0.51/10,000 children. The cases without differentiation between EoE and PPI-REE reached 0.90/10,000 children; a simple extrapolation of data from this group would lead to an increase in EoE prevalence to 1.85/10,000 and PPI-REE to 0.79/10,000 children.

The comparison between the groups of confirmed EoE and confirmed PPI-REE did not show significant differences regarding gender, age, the presence of atopic diseases or symptomatology, as shown in Table 1. Although there are no statistical differences, only the EoE group presented cases of food impaction. The complaint of vomiting was greater than that of dysphagia in the EoE group and the opposite was seen in the PPI-REE group (Table 1).

Although endoscopic alterations were more frequent in the EoE group, where 28 cases were registered (90.3%), there were no significant differences shown in relation to the group with PPI-REE (Table 2). The same occurs when we compared the number of eosinophils among the groups, which is also demonstrated in Table 2. The number of eos/hpf both pre and post treatment with proton-pump inhibitors showed a significant fall in the PPI-REE group (Figure 2), which characterizes the disease, while in the group with EoE this number did not suffer any reduction.



Eosinophilic gastroenteritis was diagnosed in only three patients, all male and with a history of food allergies in two (66.6%), and the findings were no different to those from the other groups (data not shown).

## Discussion

The prevalence of EoE is variable in different parts of the world; in the United States and Europe it is estimated to be 1–5/10,000 inhabitants. A study performed in the United States estimated a general prevalence between the years of 2009 and 2011 of 56.7/100,000 in adults and 50.5/100,000 in the pediatric age range (< 20 years) (10). The number of EoE cases in Asian countries, although less frequent, has increased in recent years (11). The first case in Japan was described in 2006, and in 2010 the prevalence of the disease was calculated as being 17.1/100,000 for the Japanese population, after a prospective study that evaluated 23,346 patients submitted to a routine endoscopy (12). A revision published in 2015 concerning the prevalence of EoE among patients submitted to upper endoscopy in oriental countries reported a variation of 17 to 6557/100,000 for each endoscopy performed, thereby showing that the prevalence suffered influences in accordance with the region in which the study occurred (13).

The present study was the first designed to determine the prevalence of pediatric EoE and PPI-REE in our country and also, in a Latin America countries. The prevalence of EoE were previously described in the pediatric population only in a few countries: in USA, the prevalence was 4.2/10,000 between the years 2000 and 2003 in state of Ohio (14); in Australia reached 0.89/10,000 (15); and in the south of Denmark was 0.16/10,000 (16). The prevalence of EoE found in our study was in the range described above and surprisingly, higher than in countries considered developed whose population has access to more elaborated diagnosis procedures within the health system. Other studies had focus on the EoE frequency in those submitted to an upper endoscopy, as an example, one study performed in a pediatric population who underwent UGE in the Saudi Arabia had found an EoE frequency of 0.85% after the evaluation of 2,127 endoscopies (17). In our study, 31 of the 2651 patients who underwent UGE had confirmed EoE, reaching a slight superior frequency (1.17%).

The prevalence of PPI-REE published previously only considered the relation with the number of endoscopies, there were no specific data for pediatric population,

and showed variation depending on the studied region from 0.02% to 3.34% that includes the 0.49% finding in this study (18-19).

EoE and PPI-REE present similar clinical and endoscopic characteristics (18-22). There is still no definition as to whether PPI-REE is a spectrum of reflux disease, a subtype of EoE or even a new disease (21-23). A previously published study evaluated children with esophageal eosinophilia with the aim of identifying response predicting factors for PPI; however, no factor was observed. In a univariate analysis patients with abnormal pH and an eosinophil count of between 15 and 20 eos/hpf seemed to respond better to PPI (24).

There exists little in terms of published data that compares EoE to PPI-REE in the pediatric age range, and the majority of such data refers to adults. In these previous studies, PPI-REE is also found predominantly among the masculine sex; however, the average age of the patients is higher than for EoE; we found similar features in the present study (23,25). The association with allergic diseases occurs in both, but the frequency of food allergies is higher in patients with EoE and quite similar to the findings in our study (25).

Children with EoE often have unspecified symptoms, in contrast to adults where there are reports of dysphagia and impaction, thereby contributing to the delay in reaching a diagnosis in this age range (4,5). Complaints such as difficulties when eating, vomiting episodes and abdominal pain are the most frequent, with these symptoms affecting more than half of all patients. The frequency of the symptoms found in this study is similar to data from the North American studies (10).

Previous studies in childhood comparing clinical complaints showed the most common symptom found in both EoE and PPI-REE was dysphagia, however we observed the same only on PPI-REE group (23,25). Abdominal pain and vomiting complaints were greater than dysphagia among EoE patients similar to other reports focused only on EoE and no statistically difference was found in both groups with respect to symptoms in our data (4,5,10).

Although a normal UGE examination does not exclude the disease, macroscopic alterations during the endoscopy procedure are frequently observed, such as white plaques, mucosal edema, longitudinal furrows and esophageal rings (1-5,20). Longitudinal furrows were present in 52% of the UGE reports on Asian population (13). Comparative studies observed presence of esophageal rings as being most frequent among those with EoE, and with no difference found in the pre-

PPI eosinophil counts between the two diseases (23,25). In the present study, we found opacity and longitudinal furrows and as the most common endoscopic findings in EoE. The variability in the frequency of endoscopy findings seen in the published papers could be related to the different population characteristics, but also, could be associated to the attending physician training and experience (1,5). In summary, in our study we did not find any significant difference between the EoE and PPI-REE groups which reinforces the possibility of these being different aspects of the same disease.

Emphasis on the high prevalence of EoE that was found in patients with cerebral palsy should be noted. It is known that gastrointestinal diseases are common in children with psychomotor impairment, although reflux disease is more common, we should suspect EoE in those patients without response on conventional GERD treatment (26).

There are some limitations to our study. The number of patients with EoE and PPI-REE may not have been satisfactory, albeit we enrolled all patients with esophageal eosinophilia treated at our institution over 10 years. There may have been some underestimation regard to the enrollment since the biopsy reports were obtained from 53% of UGE procedures. In addition, the number of patients requiring a second endoscopy without accomplishment for differentiation between EoE and PPI-REE may have been result of difficulties to have access to UGE.

In conclusion, the prevalence of EoE and PPI-REE found in the present study was similar to that described in worldwide literature, however, the childhood population prevalence of PPI-REE could be considered a novel epidemiological data. On the other hand, these data may be underestimated due the difficulties to access UGE and the number of UGE without biopsies. Larger multicenter prospective studies will be necessary to obtain more accurate results. Finally, the increase knowledge around esophageal eosinophilic diseases on childhood requires associated improvement in the healthy system infrastructure to provide adequate diagnosis, treatment and follow-up of patients.

### **Acknowledgements**

We would like to thank the physicians of the Sector of Endoscopy and Pathology of the HC-UFU for their contribution to the examinations, and the Statistics

and Information Sector and Archive and Research Sector of the Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia for providing support for this research study.

## References

1. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 3–20.
2. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133: 1342-63.
3. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 107–18.
4. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med* 2015; 373: 1640–48.
5. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017; 5: 335-358.
6. Rezende ER, Barros CP, Ynoue LH, Santos AT, Pinto RM, Segundo GR. Clinical characteristics and sensitivity to food and inhalants among children with eosinophilic esophagitis. *BMC Res Notes* 2014; 7: 47.
7. Hill DA, Dudley JW, Spergel JM. The Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in Pediatric Patients with IgE-Mediated Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 5: 369-75.
8. Ferreira CT, Vieira MC, Vieira SM, et al. Eosinophilic esophagitis in 29 pediatric patients. *Arq Gastroenterol* 2008; 45: 141–146.
9. Brasil, IBGE. Censo Demográfico, 2010. Disponível em: <http://cod.ibge.gov.br/HGRC>. Acessado em 29 de dezembro de 2016.
10. Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, et al. Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in the United States. *Clinical gastroenterology and Hepatology* 2014; 12: 589-96.
11. Ishimura N, Shimura S, Jiao D, et al. Clinical features of eosinophilic esophagitis: differences between Asian and Western populations. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30(Suppl 1): 71–7.

12. Fujishiro H, Amano Y, Kushiya Y, Ishihara S, Kinoshita Y. Eosinophilic esophagitis investigated by upper gastrointestinal endoscopy in Japanese patients. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1142–4.
13. Kinoshita Y, Ishimura N, Oshima N, et al. Systematic review: eosinophilic esophagitis in Asian countries. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8433–40.
14. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004; 351: 940–1.
15. Cherian S, Smith NM, Forbes DA. Rapidly increasing prevalence of eosinophilic oesophagitis in Western Australia. *Arch Dis Child* 2006; 91: 1000–4.
16. Dalby K, Nielsen RG, Kruse-Andersen S, et al. Eosinophilic esophagitis in infants and children in the region of southern Denmark: a prospective study of prevalence and clinical presentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 280–2.
17. Saadah OI, Aburiziza AJ, Abu Shakra RI. Eosinophilic esophagitis in children from Western Saudi Arabia: relative frequency, clinical, pathological, endoscopic, and immunological study. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2012; 2012: 328253.
18. Fujiwara Y, Sugawa T, Tanaka F, et al. A multicenter study on the prevalence of eosinophilic esophagitis and PPI-responsive esophageal eosinophilic infiltration. *Intern Med.* 2012;51:3235-9.
19. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9: 110-7.
20. Atkins D, Furuta GT, Liacouras CA, Spergel JM. Eosinophilic esophagitis phenotypes: Ready for prime time? *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28 :312-319.
21. Moawad FJ, Schoepfer AM, Safroneeva E, et al. Eosinophilic oesophagitis and proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia have similar clinical, endoscopic and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39: 603–8.
22. Jiao D, Ishimura N, Maruyama R, et al. Similarities and differences among eosinophilic esophagitis, proton-pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia, and reflux esophagitis: comparisons of clinical, endoscopic, and histopathological findings in Japanese patients. *J Gastroenterol* 2017; 52: 203–210.
23. Dellon ES, Speck O, Woodward K, et al. Clinical and endoscopic characteristics do not reliably differentiate PPI-responsive esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in patients undergoing upper

- endoscopy: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1854-60.
24. Dranove JE, Horn DS, Davis MA, et al. Predictors of response to proton pump inhibitor therapy among children with significant esophageal eosinophilia. *J Pediatr*. 2009; 154: 96–100.
25. Dellon ES, Speck O, Woodward K, et al. Markers of eosinophilic inflammation for diagnosis of eosinophilic esophagitis and proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 2015–22.
26. de Nápolis ACR, Alves FA, Rezende ERM, Segundo GRS. Eosinofilia esofágica em pacientes pediátricos com paralisia cerebral. *Einstein* 2015; 16794508, 13(2).

Figure 1

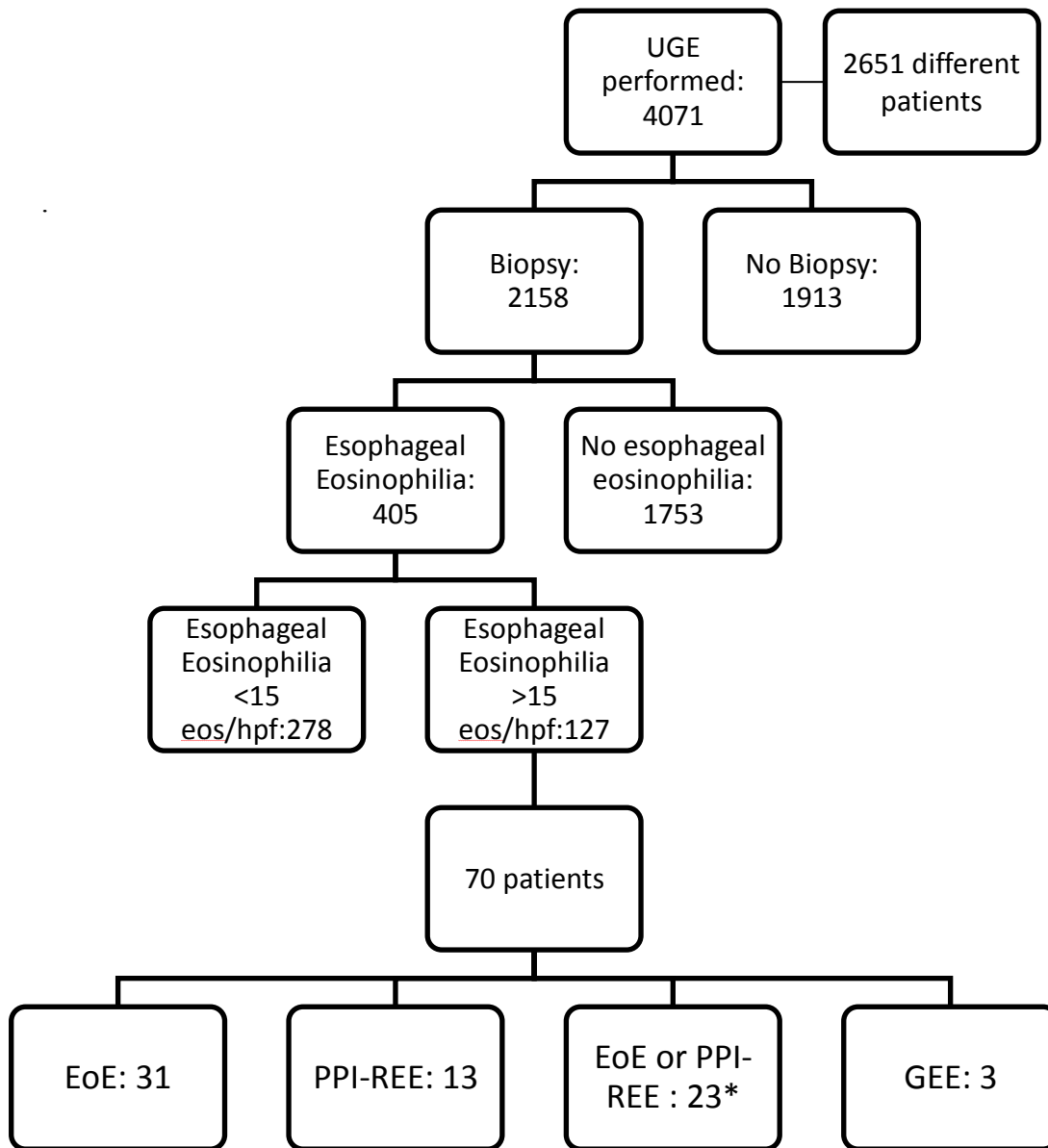


FIGURE 1: Study flowchart. UGE: upper gastrointestinal endoscopy; EoE: eosinophilic esophagitis; PPI-REE: PPI-responsive eosinophilic esophagitis; EGE: eosinophilic gastroenteritis.

\*patients did not perform follow-up UGE to differentiate between EoE and PPI-REE

Figure 2

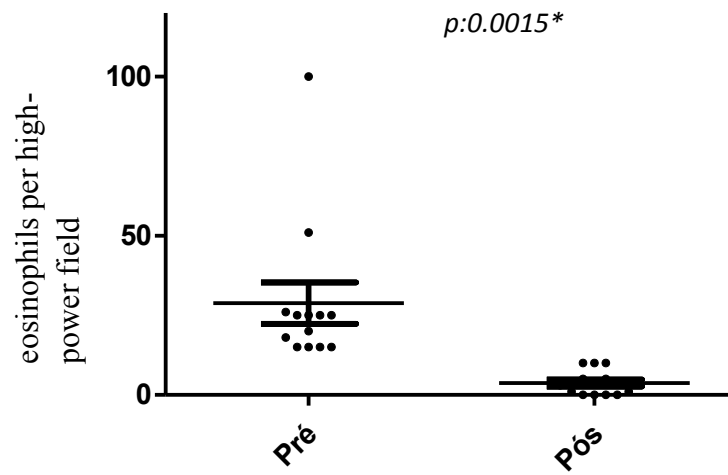


Figure 2: Eosinophils pre and post treatment with IBP in patients with PPI-REE.  
\* Student's t-test



Table 1: Demographic and clinical characteristics of patients in EoE and PPI-REE groups

|                   | <b>EoE n = 31, (%)</b> | <b>PPI-REE n = 13, (%)</b> | <b>P value</b>          |
|-------------------|------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Age (months)      | 87.10 ± 8.95           | 106.3 ± 12.68              | 0.2395 <sup>&amp;</sup> |
| Gender            |                        |                            |                         |
| Masculine         | 17 (54.83)             | 8 (61.53)                  | 0.7488*                 |
| Feminine          | 14 (45.16)             | 5 (38.46)                  |                         |
| Atopy             |                        |                            |                         |
| Asthma            | 9 (29.03)              | 2 (15.38)                  | 0.4607*                 |
| Rhinitis          | 16 (51.61)             | 6 (46.15)                  | 1.0000*                 |
| Food allergy      | 19 (61.29)             | 4 (30.76)                  | 0.0994*                 |
| Atopic dermatitis | 4 (12.90)              | 1 (7.69)                   | 1.0000*                 |
| Symptoms          |                        |                            |                         |
| Abdominal pain    | 18 (58.06)             | 5 (38.46)                  | 0.3255*                 |
| Vomit episodes    | 10 (32.25)             | 4 (30.76)                  | 1.0000*                 |
| Dysphagia         | 8 (25.80)              | 5 (38.46)                  | 0.4780*                 |
| Impaction         | 6 (19.35)              | 0 (0.00)                   | 0.1573*                 |

EoE: Eosinophilic esophagitis; PPI-REE: PPI-responsive Eosinophilia

\* Fisher's exact test

<sup>&</sup> Student's t-test

Table 2: Endoscopic and histological characteristics of the patients in the EoE and PPI-REE groups

|                                    | EoE n = 31 | PPI-REE n = 13        | P value                 |
|------------------------------------|------------|-----------------------|-------------------------|
| Endoscopic alterations             |            |                       |                         |
| Thickening, n(%)                   | 10 (32.25) | 3 (23.07)             | 0.7223*                 |
| Opacity, n(%)                      | 15 (48.38) | 5 (38.46)             | 0.7416*                 |
| Longitudinal furrows, n(%)         | 11 (35.48) | 2 (15.38)             | 0.2825*                 |
| White exudates, n(%)               | 10 (32.25) | 1 (7.69)              | 0.1321*                 |
| Rings, n(%)                        | 10 (32.25) | 3 (23.07)             | 1.0000*                 |
| Hyperemia, n(%)                    | 2 (32.25)  | 3 (23.07)             | 0.1441*                 |
| Average for eos/hpf, average $\pm$ | 41.45      | $\pm 28.85 \pm 6.496$ | 0.2143 <sup>&amp;</sup> |

\* Fisher's exact test

& Student's t-test

EoE: Eosinophilic esophagitis; PPI-REE: PPI-responsive Eosinophilia

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS<sup>1</sup>

- ABONIA, J. P. et al. High prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with inherited connective tissue disorders. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, Saint Louis, v. 132, n. 2, p. 378-386, Aug. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.02.030>
- ATTWOOD, S. E. et al. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. **Digestive Diseases and Sciences**, New York, v. 38, n. 1, p. 109-116, Jan. 1993. <https://doi.org/10.1007/BF01296781>
- CHERIAN, S.; SMITH, N. M.; FORBES, D. A. Rapidly increasing prevalence of eosinophilic oesophagitis in Western Australia. **Archives of Disease in Childhood**, London, v. 91, n. 12, p. 1000-1004, Dec. 2006. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.100974>
- COLLINS, M. H. et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. **Diseases of the Esophagus**, New York, v. 30, n. 3, p. 1-8, Feb. 2017.
- DALBY, K. et al. Eosinophilic oesophagitis in infants and children in the region of southern Denmark: a prospective study of prevalence and clinical presentation. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, New York, v. 51, n. 3, p. 280-282, Sept. 2010. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181d1b107>
- DE NÁPOLIS, A. C. R. et al. Eosinofilia esofágica em pacientes pediátricos com paralisia cerebral. **Einstein**, São Paulo, v. 13, n. 2, p. 232-237, Apr./June. 2015.
- DELLON, E. S. et al. Clinical and endoscopic characteristics do not reliably differentiate PPI-responsive esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in patients undergoing upper endoscopy: a prospective cohort study. **American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 108, n. 12, p. 1854-1860, Dec. 2013. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.363>
- DELLON, E. S. et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Philadelphia, v. 12, n. 4, p. 589-596, e1, Apr. 2014.
- DOBBINS, J. W.; SHEAHAN, D. G.; BEHAR, J. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 72, n. 6, p. 1312-1316, June. 1977.
- FUJISHIRO, H. et al. Eosinophilic esophagitis investigated by upper gastrointestinal endoscopy in Japanese patients. **Journal of Gastroenterology**, v. 46, n. 9, p. 1142-1144, Sept. 2011. <https://doi.org/10.1007/s00535-011-0435-5>
- FURUTA, G. T. et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment.

---

<sup>1</sup> De acordo com a ANBT, NBR 6023 de agosto de 2002.

**Gastroenterology**, Baltimore, v. 133, n. 4, p. 1342-1363, Oct. 2007.  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.08.017>

FURUTA, G. T.; KATZKA, D. A. Eosinophilic esophagitis. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 373, n. 17, p. 1640-1648, Oct. 2015.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1502863>

GONSALVES, N. Eosinophilic esophagitis: history, nomenclature, and diagnostic guidelines. **Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America**, Philadelphia, v. 18, n. 1, p. 1-9, Jan. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2007.09.010>

GUPTA, S. K.; VITANZA, J. M.; COLLINS, M. H. Efficacy and safety of oral budesonide suspension in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Philadelphia, v. 13, n. 1, p. 66-76, e3, Jan. 2015.

ISHIMURA, N. et al. Clinical features of eosinophilic esophagitis: differences between Asian and Western populations. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, Melbourne (Austrália), v. 30, n. S1, p. 71-77, Mar. 2015.  
<https://doi.org/10.1111/jgh.12746>

JENSEN, E. T. et al. Early life exposures as risk factors for pediatric eosinophilic esophagitis. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, New York, v. 57, n. 1, p. 67-71, July. 2013.

JENSEN, E. T. et al. Increased risk of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in patients with active celiac disease on biopsy. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Philadelphia, v. 13, n. 8, p. 1426-1431, Aug. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.02.018>

JIAO, D. et al. Similarities and differences among eosinophilic esophagitis, proton-pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia, and reflux esophagitis: comparisons of clinical, endoscopic, and histopathological findings in Japanese patients. **Journal of Gastroenterology**, Tokyo, v. 52, n. 2, p. 203-210, Feb. 2017.  
<https://doi.org/10.1007/s00535-016-1213-1>

KATZKA, D. A. et al. Effects of topical steroids on tight junction proteins and spongiosis in esophageal epithelia of patients with eosinophilic esophagitis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Philadelphia, v. 12, n. 11, p. 1824-1829, e1, Nov. 2014.

KELLY, K. J. et al. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 109, n. 5, p. 1503-1512, Nov. 1995. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90637-1](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90637-1)

KINOSHITA, Y. et al. Systematic review: eosinophilic esophagitis in Asian countries. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing (China), v. 21, n. 27, p. 8433-8440, July. 2015.

LANDRES, R. T.; KUSTER, G. G.; STRUM, W. B. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 74, n. 6, p. 1298-1300, June. 1978.

LIACOURAS, C. A. et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, Saint Louis, v. 128, n. 1, p. 3-20, July. 2011.

LUCENDO, A. J. et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. **United European Gastroenterology Journal**, London, v. 5, n. 3, p. 335-358, Apr. 2017. <https://doi.org/10.1177/2050640616689525>

MOAWAD, F. J. et al. Eosinophilic oesophagitis and proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia have similar clinical, endoscopic and histological findings. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, Oxford, v. 39, n. 6, p. 603-608, Mar. 2014.

MULDER, D. J. et al. Impact of Crohn disease on eosinophilic esophagitis: evidence for an altered T(H)1-T(H)2 immune response. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, New York, v. 53, n. 2, p. 213-215, Aug. 2011. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318213bf79>

NOEL, R. J.; PUTNAM, P. E.; ROTHENBERG, M. E. Eosinophilic esophagitis. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 351, n. 9, p. 940-941, Aug. 2004. <https://doi.org/10.1056/NEJM200408263510924>

PAPADOPOULOU, A. et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, New York, v. 58, n. 1, p. 107-118, Jan. 2014. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182a80be1>

PENTIUK, S. P.; MILLER, C. K.; KAUL, A. Eosinophilic esophagitis in infants and toddlers. **Dysphagia**, New York, v. 22, n. 1, p. 44-48, Jan. 2007. <https://doi.org/10.1007/s00455-006-9040-9>

REZENDE, E. R. M. et al. Clinical characteristics and sensitivity to food and inhalants among children with eosinophilic esophagitis. **Biomed Central Research Notes**, London, v. 7, n. 1, p. 47, Jan. 2014.

ROTHENBERG, M. E. et al. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, Saint Louis, v. 135, n. 2, p. 500-507, Feb. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.049>

RUCHELLI, E. et al. Severity of esophageal eosinophilia predicts response to conventional gastroesophageal reflux therapy. **Pediatric and Developmental Pathology**, New York, v. 2, n. 1, p. 15-18, Jan.-Feb. 1999. <https://doi.org/10.1007/s100249900084>

SAADAH, O. I.; ABURIZIZA, A. J.; ABU SHAKRA, R. I. Eosinophilic esophagitis in children from Western Saudi Arabia: relative frequency, clinical, pathological, endoscopic, and immunological study. **Gastroenterology Research and Practice**, Cairo, v. 2012, p. 328253, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/328253>

SHERILL, J. D. et al. Desmoglein-1 regulates esophageal epithelial barrier function and immune responses in eosinophilic esophagitis. **Mucosal Immunology**, New York, v. 7, n. 3, p. 718-729, May. 2014.

SHERRILL, J. D. et al. Variants of thymic stromal lymphopoietin and its receptor associate with eosinophilic esophagitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, Saint Louis, v. 126, n. 1, p. 160-165, e.3, July. 2010.

SODIKOFF, J.; HIRANO, I. Proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia does not preclude food-responsive eosinophilic esophagitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, Saint Louis, v. 137, n. 2, p. 631-633, Feb. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.008>

SPERGEL, J. M. Eosinophilic esophagitis in adults and children: evidence for a food allergy component in many patients. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, Hagerstown (Md), v. 7, n. 3, p. 274-278, June. 2007.

SPERGEL, J. M. et al. Variation in prevalence, diagnostic criteria, and initial management options for eosinophilic gastrointestinal diseases in the United States. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, New York, v. 52, n. 3, p. 300-306, Mar. 2011. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181eb5a9f>

THAKKAR, K. et al. Diagnostic yield of oesophagogastroduodenoscopy in children with abdominal pain. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, Oxford, v. 30, n. 6, p. 662-669, Sept. 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04084.x>

Van RHIJN, B. D. et al. Birch pollen sensitization with cross-reactivity to food allergens predominates in adults with eosinophilic esophagitis. **Allergy**, Copenhagen, v. 68, n. 11, p. 1475-1481, Nov. 2013. <https://doi.org/10.1111/all.12257>

WINTER, H. S. et al. Intraepithelial eosinophils: a new diagnostic criterion for reflux esophagitis. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 83, n. 4, p. 818-823, Oct. 1982.