

## **MESA REDONDA: ALERGIA A ALIMENTOS NO MEDIADA POR IgE (Moderadora: A.M. Plaza Martín)**

### **Alergia a alimentos no mediada por IgE**

**A.M. Plaza Martín**

Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona.

La alergia a alimentos se define como una reacción adversa inmunológica como respuesta al alimento. No es una única enfermedad y por lo tanto no está causada por un solo mecanismo fisiopatológico.

Los trastornos alérgicos inducidos por alimentos se pueden dividir en los que están mediados por IgE y los que no. Se estima que un 50 % de la alergia a proteínas de leche de vaca (APLV) es no mediada por IgE.

Las reacciones mediadas por IgE tienen un inicio precoz en el tiempo post ingesta del alimento, frecuentemente antes de una hora y las células habitualmente implicadas en la reacción son los mastocitos tisulares y los basófilos circulantes.

Otros trastornos por hipersensibilidad al alimento presentan un inicio subagudo o crónico y están mediados por células T.

Aún podemos reconocer un tercer grupo de trastornos variables de hipersensibilidad a alimentos que están asociados a una IgE circulante o a inmunidad mediada por células.

Algunos de ellos pueden presentar los síntomas a cualquier edad, pero otros se presentan predominantemente en la edad pediátrica, sobre todo en lactantes.

En las siguientes exposiciones trataremos de profundizar más en la comprensión de los mecanismos de estos cuadros no debidos a una reacción IgE dependiente y por lo tanto resulta más difícil sospechar el o los alimentos implicados en la reacción clínica.

La esofagitis eosinofílica, entidad descrita en la década de los 90 por Attwood et al y sistematizada en 2004 por Rothemberg, desde esas fechas cada vez es mayor la literatura publicada al respecto<sup>1,2</sup>. En la actualidad sabemos que dicha entidad puede afectar a pacientes de cualquier edad y se han descrito incluso lactantes afectados de esofagitis eosinofílica por lo que se ha clasificado como trastorno primario en la

respuesta inmune frente al alimento y a alérgenos inhalados<sup>3</sup>. Numerosos estudios han permitido profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de dicha entidad como nos revela Lucendo en el artículo publicado en este número, en el que documenta como los linfocitos T sensibilizados, fundamentalmente T<sub>H2</sub> y las citocinas de ellos derivadas, están implicados en el mecanismo fisiopatológico de la esofagitis eosinofílica<sup>4</sup>. Este mejor conocimiento contribuye al desarrollo de diversas estrategias terapéuticas tal como describe Farre en el artículo publicado en este suplemento<sup>5</sup>.

La proctocolitis alérgica es un trastorno benigno con heces sanguinolentas en un lactante alimentado al pecho o con fórmula adaptada que, por otra parte, mantiene un buen estado general sin alteración del apetito; los síntomas suelen resolverse en las primeras 72 horas después de la eliminación de las proteínas vacunas de la dieta.

La enterocolitis alérgica se produce con mayor incidencia en lactantes debida a proteínas de leche de vaca. Puede dar lugar a un cuadro de mayor gravedad que la proctocolitis con más afectación del estado general, que en muchas ocasiones precisa tratamiento con fluidoterapia intensa debido al cuadro emetizante que se inicia de 2 a 3 horas post ingesta del alimento implicado, tal como describe Bone J et al en este número<sup>6</sup>. Hasta un 50 % de estos pacientes pueden desarrollar una enteropatía por pérdida de proteínas que les lleva a un cuadro grave de desnutrición si no se diagnostica el alimento causante y se elimina de la dieta del lactante.

Tanto la proctocolitis alérgica como la enterocolitis alérgica tienden a la tolerancia tras un periodo más o menos largo de dieta exenta del o los alimentos implicados; periodo que siempre es menor que en los trastornos mediados por IgE.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB, Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci*. 1993;38:109-16.
2. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:11-28.
3. Plaza-Martín AM, Jiménez-Feijoo R, Andaluz C, Giner-Muñoz MT, Martín-Mateos MA, Piquer-Gibert M, Sierra-Martínez JI. Polysensitization to aeroallergens and food in eosinophilic esophagitis in a pediatric population. *Allergol et Immunopathol*. 2007;35(1):35-7.
4. Lucendo Villarín AJ. Mecanismo inmunopatológicos de la esofagitis eosinofílica. *Allergol et Immunopathol*. 2008;36(Supl 1):7-19
5. Ferré Ybarz, Nebot Falcó. Esofagitis eosinofílica: clínica y perspectivas terapéuticas. Implicación del alergólogo. *Allergol et Immunopathol*. 2008;36(Supl 1):20-4.
6. Bone J, Claver A, Guallar I. Proctocolitis alérgica, enterocolitis inducida por alimento: mecanismos inmunes, diagnóstico y tratamiento. *Allergol et Immunopathol* 2008;36(Supl 1):25-31.

# Mecanismos inmunopatológicos de la esofagitis eosinofílica

**A.J. Lucendo Villarín**

Sección de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario La Mancha Centro. Hospital General de Tomelloso. Ciudad Real.

---

## RESUMEN

*Introducción:* La esofagitis eosinofílica (EE) es una enfermedad inflamatoria crónica del esófago, de carácter emergente, que se define por la presencia de un denso infiltrado por eosinófilos restringido de la mucosa de este órgano. Se manifiesta con disfagia de curso crónico o recurrente y episodios de impactación alimentaria esofágica, con gran variabilidad en cuanto a la intensidad, frecuencia y duración de los ataques.

*Métodos:* Hemos realizado una búsqueda a través de Internet de los artículos recientes con información relevante sobre los mecanismos inmunopatológicos subyacentes a la EE.

*Resultados:* Los datos bibliográficos permiten definir que la EE se relaciona con una reacción alérgica o de hipersensibilidad inducida por alimentos o inhalantes. En ésta, linfocitos T sensibilizados mediarían una respuesta de tipo Th2 liberando citocinas tales como IL-5, con un posible componente Th1 que precisa ser investigado más profundamente. Los mastocitos también participan en el infiltrado inflamatorio epitelial en la EE, y queda en duda si su activación, principalmente a través de IgE contribuye a la inmunopatología de la enfermedad, aun cuando la EE raramente se manifiesta con reacciones de hipersensibilidad inmediata.

*Conclusiones:* La EE es una enfermedad inmunopatológicamente compleja y poco estudiada, que se asocia con otras enfermedades alérgicas y en la que participan distintas células efectoras, determinando una respuesta celular más que humoral. Los datos disponibles destacan que se trata de un trastorno de la inmunidad retardada Th2, en la que el factor desencadenante podría no ser la IgE. La función de los abundantes linfocitos T CD8+ presentes en el epitelio esofágico está por dilucidar. Aunque los fenómenos inflamatorios finales observados en la EE son comunes para los distintos pacientes, las cascadas de mediadores inflamatorios que conducen a ellos pueden

no ser idénticas en todos los casos, y los trastornos morfológicos y funcionales observados en la EE representarían la convergencia final de distintas formas de activación de los mecanismos de la inflamación.

**Palabras clave:** Esofagitis eosinofílica. Esofagitis alérgica. Enfermedades alérgicas gastrointestinales. Alergia alimentaria.

---

## INTRODUCCIÓN

La mucosa del aparato digestivo es una amplia superficie de relación con el medio exterior, que posee una función primaria como barrera física, a la vez que debe contar con mecanismos para la identificación de las distintas sustancias y microorganismos con los que contacta, y frente a los que podrá actuar diferencialmente como tolerante o reactiva. De este modo, la mucosa del tracto digestivo está dotada de variados mecanismos de defensa, tanto innatos como adquiridos, que protegen al individuo de la acción patógena de microorganismos, de antígenos de la dieta parcialmente digeridos y de células epiteliales transformadas, a la vez que la permiten ser tolerante frente a antígenos inocuos. Con este fin existen diferentes especializaciones funcionales y estructurales en la pared del tubo digestivo, y en ella habitan de modo permanente células de distintas estirpes con funciones inmunitarias, algunas con localización difusa y muchas de ellas agrupadas en forma de folículos o agregados linfoides, que son garantes de estas funciones.

El epitelio esofágico posee una estructura histológica diferente a la de los restantes órganos del tubo digestivo; sus células epiteliales aplanadas se disponen en distintos estratos, carecen de funciones secretoras o absortivas y ofrecen el aspecto de mero revestimiento de un conducto de paso. Aunque exis-

ten glándulas acinares en la submucosa, secretoras de moco lubricante y bicarbonato, éstas son escasísimas en comparación con otros tramos del tubo digestivo. Además, la presencia de células residentes de la inmunidad innata o en agregados linfoides es despreciable en comparación con tramos más distales, que se caracterizan por poseer funciones absorptivas. La estructura de la mucosa del esófago se constituye como un conducto de paso, aunque, como toda superficie epitelial, posee su propio sistema de vigilancia. El infiltrado esofágico por eosinófilos traduce la inducción de las sus capacidades inmunes del órgano, que determinan su inflamación.

La esofagitis eosinofílica (EE) es una entidad clínico-patológica de reciente descripción<sup>1</sup>. El número de casos diagnosticados y comunicados procedentes de diversos países desarrollados ha aumentado exponencialmente en los últimos años, de modo que hoy día es considerada una enfermedad emergente<sup>2,3</sup>. Consiste en un trastorno inflamatorio crónico restringido a la mucosa del esófago, que cursa con disfagia recurrente y frecuentes episodios de impacción de alimento, con gran variabilidad en cuanto a la intensidad, frecuencia y duración de los ataques. Debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de la disfagia, especialmente en varones jóvenes que asocian otras manifestaciones alérgicas. En la EE, la disfagia parece ser consecuencia de una respuesta inflamatoria y no de una obstrucción anatómica del esófago al paso del alimento<sup>4</sup>. También denominada *esofagitis alérgica*<sup>5</sup>, se asocia en una altísima proporción de casos a otras manifestaciones atópicas, y se relaciona con la exposición a alérgenos alimentarios o ambientales<sup>6</sup>. El reconocimiento de la EE obliga a ampliar la clásica función motora del esófago como un conducto de paso desde la faringe hasta el estómago, para incluir sus funciones inmunológicas<sup>7</sup>.

Diversos trabajos, la gran mayoría en los últimos 5 años, han arrojado luz sobre distintos aspectos clínicos, fisiopatológicos y terapéuticos de la EE, pero hasta la fecha carecemos de una hipótesis concluyente que explique completamente la génesis y los mecanismos íntimos de la enfermedad. El presente trabajo supone una revisión de los más recientes descubrimientos en la inmunopatología de la EE, analizados desde las bases celulares y moleculares de la inflamación y de la alergia gastrointestinal.

### **MUCOSA DIGESTIVA Y GALT: TOLERANCIA INMUNOLÓGICA Y ALERGIA GASTROINTESTINAL**

Las células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas se localizan principalmente en la médula

ósea, y sus productos (IgG e IgE) circulan en sangre. La mayoría de las células secretoras de IgA del cuerpo humano se localizan en los *tejidos linfoides difusos asociados al tracto gastrointestinal* (GALT). La respuesta inmunitaria mucosa posee capacidad para secretar anticuerpos que forman complejos con antígenos de la luz gastrointestinal sin activar el sistema de complemento, y de inducir linfocitos T reguladores (generadores de tolerancia) que mantienen respuestas locales controladas frente a bacterias comensales o componentes de la dieta, sin que se active la respuesta inmune local o sistémica<sup>8,9</sup>. El tejido linfoide intestinal está formado por linfocitos residentes en las placas de Peyer, en la *lamina propria* y de localización intraepitelial. A diferencia del tejido linfoide de otras localizaciones periféricas, en el tubo digestivo también existen eosinófilos residentes formando parte del mismo<sup>6</sup>. Las poblaciones linfocitarias de la mucosa digestiva están anatómicamente y funcionalmente compartimentalizadas en sitios inductivos (placas de Peyer y ganglios linfáticos mesentéricos) y sitios efectores (*lamina propria* y compartimento intraepitelial)<sup>10</sup>. Las placas de Peyer se localizan en todo el intestino delgado, siendo más abundantes y desarrolladas en el íleon distal. La mucosa oral y el colon (sobre todo el apéndice) y recto son lugar para la captación controlada de antígenos y la activación de linfocitos B y T no estimulados. Además, los linfocitos mucosos estimulados en una región pueden circular hacia otras superficies mucosas y constituir el llamado *tejido linfoide asociado a mucosas* (MALT) en el cual la inmunización en cualquier nivel (nasal, oral, intestinal, bronquial) puede inducir respuestas protectoras en todas las superficies mucosas.

La pérdida de la capacidad de tolerancia inmunológica de la mucosa digestiva frente a distintos antígenos de la luz intestinal desencadena respuestas inmunes que resultan en reacciones inflamatorias en la pared del tubo digestivo. En los últimos años ha aumentado notablemente nuestro conocimiento sobre la hipersensibilidad a alimentos, paralelamente al aumento de la incidencia de alergias alimentarias<sup>11</sup>, hecho probablemente relacionado con el desarrollo socio-económico en los países industrializados a través de la "hipótesis de la higiene"<sup>12</sup>. Las alergias alimentarias en niños y adultos pueden implicar a distintos segmentos del tracto gastrointestinal, y pueden presentarse bajo distintas entidades clínicas, como el síndrome de alergia oral, la enterocolitis inducida por proteínas, el estreñimiento alérgico y otras formas de dismotilidad (que pueden incluir algunos casos de síndrome del intestino irritable) y enfermedades gastrointestinales relacionadas con eosinófilos<sup>13,14</sup>. Atendiendo a sus mecanismos fisiopatológicos, las aler-

gias alimentarias pueden clasificarse en tres grandes grupos, dependiendo de que la reacción alérgica sea totalmente mediada, parcialmente mediada o independiente de la participación de Inmunoglobulina E (IgE)<sup>13,15</sup>.

Las enfermedades alérgicas gastrointestinales mediadas por eosinófilos constituyen un pequeño grupo de entidades emergentes en los últimos tiempos que son objeto de interés creciente por parte de la comunidad científica<sup>16</sup>. A pesar de que los mecanismos fisiopatológicos para las mismas no han sido en absoluto dilucidados, se dispone cada vez más de pruebas clínicas y experimentales que han llevado a diferentes autores a proponer mecanismos mixtos mediados y no mediados por IgE en la génesis de los mismos<sup>11,15</sup>.

## EOSINÓFILOS Y PATOLOGÍA DIGESTIVA

En muchas enfermedades gastrointestinales se puede detectar un aumento del número de eosinófilos en muestras de tejido (tabla I), incluyendo la gastroenteritis eosinofílica<sup>17</sup>, las alergias alimentarias clásicas IgE-mediadas<sup>18</sup>, la colitis alérgica<sup>19</sup> o la enfermedad inflamatoria intestinal<sup>20</sup>. En algunas de ellas, como la gastroenteritis eosinofílica, los eosinófilos actúan como la principal célula efectora de daño tisular<sup>21</sup>. En otras, como en la enfermedad inflamatoria intestinal y en el reflujo gastroesofágico, su presencia posee un significado fisiopatológico incierto, debido a que en ellas, los eosinófilos pueden, desde no aparecer, hasta secretar activamente el contenido de sus gránulos<sup>22-27</sup>; debido a sus capacidades biológicas, los eosinófilos pudieran desempeñar en estos casos una función reguladora<sup>28</sup>. La acumulación de eosinófilos en el esófago se observa en diferentes procesos patológicos, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico<sup>29</sup> (durante años se estableció como sinónimos la presencia de estas células y el diagnóstico de la enfermedad<sup>29,30</sup>), tras causticación del órgano, infecciones parasitosis, reacciones farmacológicas, neoplasias hematológicas, enfermedad de Crohn, radiaciones...

## MECANISMOS INMUNOPATOLÓGICOS DE LA EE

La alergia, los genes y la enfermedad por reflujo gastroesofágico giran en torno a las posibles causas de la EE: ésta constituye una enfermedad inflamatoria asociada a atopia, cuya causa está poco aclarada. La alergia ha sido implicada porque la mayoría de los pacientes presentan historia personal o familiar de

**Tabla I**

### Clasificación de las enfermedades gastrointestinales asociadas a eosinófilos

#### **Esofagitis asociadas a eosinófilos:**

Esofagitis eosinofílica primaria

Secundarias:

- Enfermedades eosinofílicas: Síndrome hipereosinofílico
- Enfermedades no eosinofílicas: Iatrogénica (fármacos), ERGE, infestaciones, leiomiomatosis esofágica, enfermedades del tejido conectivo (esclerodermia)

#### **Gastroenteritis asociadas a eosinófilos:**

Gastroenteritis eosinofílica primaria (formas mucosa, muscular y serosa)

Secundarias:

- Enfermedades eosinofílicas: síndrome hipereosinofílico
- Enfermedades no eosinofílicas: enfermedad celíaca, enfermedad del tejido conectivo (esclerodermia), Iatrogénica (fármacos, radiaciones), infestaciones, enfermedad inflamatoria intestinal, vasculitis (síndrome de Churg-Strauss)

#### **Colitis asociadas a eosinófilos:**

Colitis eosinofílica primaria (colitis alérgica de la infancia)

Secundarias:

- Enfermedades eosinofílicas: gastroenteritis eosinofílica, síndrome hipereosinofílico
- Enfermedades no eosinofílicas: Enfermedad celíaca, Enfermedades del tejido conectivo (esclerodermia), Iatrogénica, infestaciones, enfermedad inflamatoria intestinal, vasculitis (síndrome de Churg-Strauss)

Modificado de Rothenberg, ME, 2004<sup>6</sup>.

asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, hipersensibilidad a fármacos, a alimentos o a aeroalergenos, eosinofilia sanguínea o títulos elevados de IgE sérica<sup>31,32</sup>. En estos pacientes también se describen habitualmente pruebas cutáneas *prick* y RAST positivas. Además, las dietas elementales (carentes de capacidad antigénica) conducen a la resolución de las lesiones histológicas en estos pacientes<sup>33</sup>. Distintas terapias antieosinofílicas han demostrado producir respuestas clínicas satisfactorias, por lo cual, resulta evidente que los leucocitos eosinófilos parecen desempeñar una importante función en el desarrollo de la disfagia que caracteriza a la EE. Además de esta hipótesis alérgica, algunos autores han sugerido que el reflujo gastroesofágico (RGE) también podría desempeñar algún papel etiológico en la EE, induciendo respuestas inmunológicas anómalas<sup>34</sup>.

Los mecanismos inmunopatológicos de las enfermedades gastrointestinales asociadas a eosinófilos en general y de la EE en particular han sido investigados mediante distintas estrategias<sup>35</sup>:

a) Tinciones con inmunohistoquímica de muestras de mucosa esofágica para definir la naturaleza del infiltrado inflamatorio de la EE<sup>36-38</sup>.

b) Estudio de la expresión de citocinas en poblaciones de linfocitos circulantes en sangre obtenidos de casos de infiltración eosinófila esofágica<sup>39</sup>.

c) Análisis de la capacidad de los linfocitos T procedentes de pacientes con EE y cultivados bajo determinadas condiciones para la producción de citocinas de perfil inflamatorio específico<sup>40,41</sup>.

d) Análisis de la expresión génica de citocinas proinflamatorias en muestras de mucosa normal y de pacientes con EE<sup>42-44</sup>.

e) Desarrollo de modelos animales experimentales de infiltración eosinófila de distintos segmentos del tubo digestivo, tratando de reproducir las condiciones que iniciarían, perpetuarían o regularían la infiltración por leucocitos eosinófilos<sup>40,45,46</sup>.

## INFILTRADO INFLAMATORIO EN LA MUCOSA ESOFÁGICA

Las técnicas de inmunohistoquímica realizadas sobre muestras de mucosa esofágica y de otras secciones del tracto digestivo han permitido identificar distintos tipos celulares y conocer muchos datos sobre la naturaleza de la inflamación y sobre la capacidad inmunológica del esófago. Hoy sabemos que el epitelio del esófago humano posee en condiciones normales, todos los tipos celulares necesarios para el desarrollo de respuestas inmunoalérgicas locales<sup>47</sup>, esto es, células de Langerhans procesadoras y presentadoras de antígenos, linfocitos T y células efectoras (como eosinófilos, mastocitos y tal vez células plasmáticas), cuya densidad aumenta sensiblemente en la EE respecto a la enfermedad por reflujo gastroesofágico y a controles sanos<sup>48,49</sup>. El número de estas células inflamatorias en la mucosa gástrica y duodenal no muestra diferencias entre los pacientes con EE y los sujetos sanos, lo que sugiere que el proceso inflamatorio en esta enfermedad queda restringido al esófago<sup>6,50</sup>.

## LINFOCITOS T EN LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

La biología de los eosinófilos está estrechamente regulada por los linfocitos T a través de distintas moléculas: el desarrollo de eosinofilia sanguínea y la infiltración eosinófila en el pulmón en respuesta a alérgenos responde de modo integral de estos linfocitos. Los eosinófilos de ratones atímicos (carentes casi por completo de linfocitos T) responden de manera alterada a alérgenos y parásitos, y poseen comportamientos anómalos en situaciones de inflamación<sup>26</sup>. En la EE las células T también parecen desempeñar

una función central<sup>46,51</sup>. El epitelio esofágico humano normal contiene linfocitos T. Hace una década se estableció que su número se incrementaba en presencia de RGE<sup>52</sup>, y más recientemente se ha establecido que la EE dispara marcadamente el número y la densidad de estas células<sup>36,49,53</sup>, con incremento significativo en el recuento de células CD3<sup>+</sup><sup>36</sup> y sus subpoblaciones CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> tanto en casos pediátricos<sup>36,54</sup> como en adultos<sup>49</sup> con EE respecto a controles sanos y a pacientes con ERGE. En las distintas comunicaciones los linfocitos T CD8<sup>+</sup> resultan predominantes en la EE, ya que vienen a suponer hasta  $\frac{3}{4}$  partes de los linfocitos T totales, de modo paralelo a como ocurre en otros tramos del tubo digestivo<sup>55</sup>.

## Linfocitos T CD4<sup>+</sup> y respuestas T<sub>H</sub>2

Los modelos experimentales murinos de EE han definido que esta enfermedad responde a una reacción inmune de tipo celular<sup>45,46</sup> en cuya generación se han identificado respuestas mediadas por linfocitos T de perfil secretor de citocinas tipo T<sub>H</sub>2, con un papel central para Interleucina (IL)-5 en la inducción de la inflamación eosinofílica<sup>42,50,56,57</sup>. Las respuestas de tipo T<sub>H</sub>2 están mediadas fundamentalmente por linfocitos T *helper* CD4<sup>+</sup>, y se caracterizan por la producción de elevados niveles de citocinas como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. Los linfocitos T<sub>H</sub>2 son potentes activadores de la producción de anticuerpos por las células B, especialmente de IgE, fundamentalmente a través de IL4 e IL-13<sup>58</sup>. La mayor parte de los estudios sobre reclutamiento eosinofílico tisular se han desarrollado en pulmón y han mostrado una función integral para IL-5<sup>59,61</sup> como un importante factor para la proliferación, diferenciación, supervivencia y activación, no sólo de los eosinófilos, sino también de los linfocitos T *helper* y de los mastocitos en las reacciones alérgicas crónicas. Así, IL-5 ha sido claramente implicada en la fisiopatología del asma alérgico<sup>60,61</sup> y en los fenómenos de remodelación fibrosa que acontecen en la inflamación crónica bronquial<sup>62</sup> y cutánea<sup>63</sup>. En la investigación del papel de esta citocina en la EE se desarrollaron modelos de ratones transgénicos que sobreexpresaban IL-5 y experimentaban un incremento en los eosinófilos circulantes en la sangre y una intensa acumulación de eosinófilos en la lámina propia del esófago y del intestino delgado, proporcional a la concentración sérica de IL-5<sup>6,25</sup> cuando eran estimulados con alérgenos por vía inhalatoria<sup>45,64,65</sup> o epicutánea<sup>66</sup>. En el caso contrario, ratones deficientes para esta citocina no desarrollaban eosinofilia esofágica cuando eran expuestos a aeroalérgenos<sup>45</sup>. Estos hallazgos sugieren fuertemente la existencia de una respuesta inmunológica de tipo



$T_H2^{40}$  en la patogénesis de la EE. Aunque la experiencia en humanos es limitada, también disponemos pruebas de que los pacientes con EE muestran en su esófago niveles aumentados de citocinas  $T_H2$ , como IL-4, IL-5 e IL-13<sup>40,43,67</sup>. La producción de IL-5 por los linfocitos de sangre circulantes de pacientes con EE también se muestra significativamente incrementada con respecto a controles normales<sup>68</sup>, observándose también este hecho tras su estimulación *in vitro*<sup>41</sup>. Además, el porcentaje de células T CD4<sup>+</sup> IL-5<sup>+</sup> circulantes en sangre se correlaciona con el grado de eosinofilia tisular esofágica<sup>68</sup>.

La importancia del efecto de IL-5 se ha evidenciado en recientes ensayos clínicos que demuestran reducción significativa en el infiltrado eosinofílico esofágico y en la eosinofilia sanguínea tras el tratamiento con un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IL-5 (mepolizumAb) en series cortas de pacientes con EE<sup>69</sup> y síndrome hipereosinofílico<sup>70</sup>. En contraste, un estudio que analizaba los cambios inducidos por el tratamiento con esteroides tópicos sobre la expresión de citocinas eosinofilotropas en una serie de 8 pacientes con EE que habían normalizado la histología esofágica mostró que en algunos casos, la resolución del infiltrado inflamatorio epitelial no se asoció a cambios en la expresión génica de IL-5<sup>44</sup>. Estos resultados sugieren que el efecto de esta citocina puede no ser suficiente por sí mismo para explicar la patología molecular de la EE, obligando a considerar el efecto sinérgico de otras moléculas, como por ejemplo eotaxinas, IL-3 y GM-CSF, que han sido también directamente implicadas en la proliferación y acumulación de eosinófilos en respuesta a alérgenos, en su regulación post-mitótica, supervivencia, activación y capacidad de respuesta a otras señales<sup>6,26</sup>. Los mastocitos y los eosinófilos tisulares y aquellos activados son capaces de producir estas citocinas, por lo que podría existir un proceso autocrino que, al menos parcialmente, sería el responsable de la supervivencia y la acumulación de eosinófilos en los tejidos. Hasta la fecha no existe ningún estudio que determine la expresión génica de IL-3 y GM-CSF en la EE, pero sí contamos con algunas experiencias obtenidas de modelos animales que apoyarían este hecho<sup>64,65</sup>.

El papel potencial de las eotaxinas en la patogénesis de la EE ha sido, sin embargo, recientemente analizado: Las eotaxinas son una subfamilia de quimiocinas (que comprende 3 moléculas denominadas eotaxina-1, 2 y 3) que actúan como potentes quimioatrayentes específicos para los eosinófilos a través del receptor de quimiocinas (CCR)-3, que se encuentra primariamente en estos leucocitos<sup>71</sup>. Eotaxina-1/CCL11 es la quimiocina más estudiada en el tubo digestivo, donde se encuentra ubicada

mente expresada<sup>72,74</sup> y su mRNA puede ser aislado de las células mononucleares residentes en la *lamina propria* del intestino delgado, que es la zona en la que residen la mayoría de los eosinófilos gastrointestinales en condiciones normales. Estudios en ratones deficientes para eotaxina-1/CCL11 muestran que éstos poseen menos eosinófilos en todos los segmentos del tubo digestivo, incluso cuando son estimulados mediante alérgenos y en presencia de niveles elevados de IL-5, ya que la ausencia de eotaxina-1 bloquea el reclutamiento de eosinófilos en el tracto gastrointestinal y en el pulmón, aumentando en consecuencia el número de eosinófilos circulantes<sup>45</sup>. Por tanto, eotaxina-1 es crítica para el reclutamiento de eosinófilos en el tracto gastrointestinal a través de un efecto tejido-específico<sup>75</sup>. Niveles elevados de eotaxina-1 se asocian a distintas enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio humano y se correlacionan con la gravedad clínica del proceso<sup>76,78</sup>. Aunque no se ha observado un aumento en los niveles séricos de eotaxina-1/CCL11 en la EE<sup>79</sup>, esta quimiocina parece desempeñar un papel importante tanto en la EE murina<sup>45</sup> como en la humana<sup>44</sup>.

Otros estudios han centrado el interés sobre eotaxina-2/CCL24<sup>42</sup> y más recientemente eotaxina-3/CCL26<sup>43</sup>, al haber observado que esta última era la más intensamente sobreexpresada en células epiteliales del esófago de pacientes con EE respecto a sujetos controles: Los niveles de mRNA de eotaxina-3/CCL26 y su proteína se correlacionaron fuertemente con la eosinofilia y mastocitosis tisular, a la vez que sus niveles plasmáticos fueron más elevados que los de sujetos controles. Un estudio reciente confirma estos datos, al observar que los pacientes con EE presentan en su epitelio esofágico una expresión del mRNA de eotaxina-1, 2 y 3, de IL-5 y de CCR-3 significativamente más alta que los controles normales y que los pacientes con GERD<sup>80</sup>. Ratones deficientes en el receptor de eotaxinas CCR-3 están protegidos frente al desarrollo de EE experimental. La proporción de eosinófilos de sangre periférica y su expresión de CCR-3 están elevadas en pacientes con EE activa, en comparación con controles no atópicos, y se correlacionan positivamente con el grado de eosinofilia esofágica y con la expresión tisular del mRNA de eotaxina-3 en el epitelio esofágico<sup>68</sup>.

En los últimos años se ha descrito la asociación familiar de casos de EE<sup>81-83</sup>, lo que sugiere que en esta enfermedad podría subyacer un trastorno genético<sup>84</sup>. De hecho, se ha demostrado una asociación entre EE la presencia de un polimorfismo de un único nucleótido (+2496T > G, rs2302009) en el gen codificante de eotaxina-3, que refuerza su posible papel en la patogénesis de la enfermedad<sup>43</sup>.

Sin embargo, la potencia de eotaxina-1/CCL11 como ligando de CCR-3 parece ser al menos 10 veces mayor que la de eotaxina-3/CCL26<sup>85</sup>, por lo que cambios modestos en la expresión génica de eotaxina-1 podrían también desempeñar una función relevante en el reclutamiento de eosinófilos hacia el esófago<sup>44</sup>.

RANTES (*Regulated upon Activation, Normal T-cells Expressed and Secreted chemokine*) es otra quimiocina implicada en procesos inflamatorios, cuya expresión génica aparece ligeramente incrementada en la EE murina respecto a epitelios controles<sup>72,74</sup>, y también en una serie de niños con EE comparada con controles sanos<sup>42</sup>. Tanto RANTES como eotaxinas son de producción exclusiva por células inflamatorias, pues no son detectables en las células epiteliales del esófago, aunque recientemente se ha demostrado que IL-4 e IL-13 son capaces de inducir selectivamente la expresión génica de eotaxina-3 en queratinocitos cutáneos<sup>86</sup>, lo que abre la posibilidad a que algo similar pudiera ocurrir en el caso de las células epiteliales esofágicas.

### Linfocitos T CD8<sup>+</sup>

Las respuestas T<sub>H</sub>2 implicadas hasta ahora en la fisiopatología de la EE están mediadas fundamentalmente por linfocitos T *helper* CD4<sup>+</sup>, pero el infiltrado linfocitario predominante en la EE es CD8<sup>+</sup><sup>36,49</sup>. Diferentes estudios han aportado pruebas de la contribución de los linfocitos T citotóxicos (Tc) a la patogenia de las enfermedades alérgicas. Las células Tc han sido clasificadas en dos subgrupos en función de que secreten citocinas de perfil T<sub>H</sub>1 o T<sub>H</sub>2 (Tc1 o Tc2). La contribución de las citocinas de perfil T<sub>H</sub>1 (de las que IFN $\gamma$  y TNF $\alpha$  son claros exponentes) a la fisiopatología de la alergia es controvertida. Conceptualmente la citocinas T<sub>H</sub>1 podrían actuar como contra-reguladoras de las reacciones T<sub>H</sub>2, pero la expresión concurrente de interleucinas T<sub>H</sub>1 y T<sub>H</sub>2 exacerba los síntomas, principalmente en los procesos crónicos<sup>87</sup>. Estos datos sugieren que, una vez que la respuesta celular T<sub>H</sub>2 se ha establecido, la contrarregulación T<sub>H</sub>1 es más compleja<sup>87</sup>. Straumann et al encontraron una expresión incrementada de TNF $\alpha$  en las biopsias esofágicas de 8 pacientes adultos con EE<sup>40</sup>, y Gupta et al han comunicado una sobreexpresión génica de IFN $\gamma$  en el epitelio esofágico de una serie de niños afectados de esta enfermedad<sup>42</sup>, por lo que deberíamos considerar que la cascada inflamatoria mediada por T<sub>H</sub>1 también podría desempeñar alguna función en la patogénesis de la EE, al menos a nivel local, pues la capacidad de producción de TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  por linfocitos sanguíneos procedentes de pacientes con EE no se ha visto incrementada respecto a sujetos controles<sup>41,50</sup>.

La principal función de los linfocitos T CD8<sup>+</sup> es la toxicidad restringida por MHC clase I (Tc1), función que aún no ha sido investigada en la EE. Sin embargo, deberíamos contemplar la posibilidad de que los linfocitos T CD8<sup>+</sup>, aún manteniendo su fenotipo, mostrasen una función Tc1 reducida, y por el contrario, actuarasen como células T citotóxicas-2 (Tc2). Este cambio funcional se debería a la presencia de IL-4 (que podría proceder de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub>2 del infiltrado epitelial), la cual induce al linfocito Tc2 a producir más IL-4 e IL-5 con una función fundamental en el reclutamiento de eosinófilos<sup>22,88,89</sup> y apoyo a los linfocitos B para la producción de IgE<sup>88-90</sup>, de modo que los linfocitos T CD8<sup>+</sup> actuarían como potenciadores de la inflamación tisular en las enfermedades alérgicas.

### Linfocitos NK

Mediante citometría de flujo han sido identificadas en sangre circulante de pacientes pediátricos con EE células NK (clásicamente consideradas potentes secretoras de IFN $\gamma$ ) que expresaban IL-5, en número significativamente mayor que en controles no atópicos<sup>68</sup>. Desconocemos el significado patológico concreto de este hecho, aunque recientes estudios han descrito un subtipo de células NK productoras de IL-4 e IL-5 (NK2 cells)<sup>91</sup> que están incrementadas en el asma y en la dermatitis atópica<sup>92</sup>, y que en el caso de la EE podrían contribuir a los cambios histopatológicos observados en la mucosa de estos pacientes<sup>68</sup>, de modo análogo a como ocurre en la enfermedad celíaca<sup>93</sup>.

### Linfocitos B

Muy pocos estudios han sido dirigidos a identificar linfocitos B en la mucosa del esófago, aunque parece que también podrían observarse en mucho menor número que los linfocitos T<sup>40</sup>. Sin embargo, sí han sido identificadas células con intensa tinción anti-IgE, y que podrían tratarse de células plasmáticas secretoras de este tipo de inmunoglobulina dentro del epitelio esofágico<sup>49</sup>, que no expresan CD19 ni CD20, marcadores clásicos de los linfocitos B de los cuales proceden. La síntesis y secreción local de IgE podrían justificar la existencia de síntomas en los pacientes con test cutáneos negativos.

### CÉLULAS DENDRÍTICAS DE LANGERHANS

Las células dendríticas son células presentadoras de antígenos profesionales que poseen capacidad



para estimular a los linfocitos T naïve e inducir así respuestas inmunes primarias o bien tolerancia<sup>94</sup>. Las células de Langerhans derivan de la médula ósea<sup>95,96</sup> y se localizan en todos los epitelios escamosos<sup>97</sup>, incluido el esofágico, donde pueden ser identificadas mediante microscopia electrónica<sup>98</sup> e inmunoperoxidasa<sup>99</sup>, con una densidad de la mitad de la observada en la epidermis<sup>100</sup>. Caracterizadas por su expresión de CD1a<sup>101,102</sup>, las células de Langerhans poseen diferente identidad de los monocitos-macrófagos, siendo más próximas ontogénicamente a las células dendríticas linfoides, con funciones en la presentación de antígenos, que atrapan en la piel y las mucosas, internalizan, digieren y transportan a los ganglios linfáticos<sup>103</sup>, donde presentan un pequeño fragmento del antígeno sobre su superficie a los linfocitos T en conjunción con el MHC tipo HLA-DR<sup>104</sup> e Ia<sup>105</sup>, participando en respuestas celulares T antígeno-específicas<sup>106</sup>. En el esófago las células de Langerhans poseen la misma estructura que en la epidermis, asentando sobre el área suprabasal y a lo largo de las papilas de la *lamina propria*, manteniendo una posición estable, tal vez por la acción de moléculas de adhesión. Estudios mediante estereología han establecido que la densidad de células de Langerhans en el esófago humano permanece estable incluso en las condiciones patológicas de este órgano.

## MASTOCITOS EN LA FISOPATOLOGÍA DE LA EE

Los mastocitos son ampliamente reconocidos como células efectoras que inician la respuesta innata frente a patógenos tras su activación a través de receptores de alta afinidad para IgE (FCεRI), de su expresión de *Toll-like receptors*<sup>107</sup> o por mecanismos no inmunológicos<sup>108,109</sup>. Son esenciales en la defensa del huésped contra helmintos, y también los principales efectores de los trastornos alérgicos asociados a IgE<sup>107</sup> mediante la liberación de distintos mediadores contenidos en sus gránulos citoplasmáticos, entre los que destaca la histamina. La histamina participa en las respuestas alérgicas precoces mediante la unión a receptores H1, y a través de otros receptores (H2 a H4) puede además modular la respuesta inmune<sup>110,111</sup> mediante su acción sobre células dendríticas y linfocitos T.

Además de la función efectora, cada vez se reconoce más la función de los mastocitos como células con función moduladora de las respuestas mediadas por células T<sup>112</sup>, con un papel central orquestando la inflamación<sup>113</sup>.

Los mastocitos están presentes en el epitelio esofágico en condiciones normales, incrementándose su densidad en ERGE, y especialmente en

EE<sup>37,42,48,49,114,115</sup>. Un trabajo reciente que analizaba la presencia de mastocitos como marcador histológico mostró además que sólo en el caso de la EE los mastocitos mostraban pruebas de activación celular, en forma de inmunotinción positiva frente a IgE y modificaciones ultraestructurales demostrables mediante microscopia electrónica<sup>48</sup>. Los fármacos inhibidores de la degranulación de los mastocitos han sido ensayados con éxito en el tratamiento de la gastroenteritis eosinofílica<sup>116,117</sup>, y parecen eficaces también para el control sintomático de la EE, aunque carecemos suficiente experiencia.

Disponemos cada vez de más pruebas que destacan la función potencial de los mastocitos en la fisiopatología de la EE: Man et al hipotetizaron que, tras exposición antigénica, los mastocitos esofágicos aumentan sus niveles de histamina, induciendo subsecuentemente la acumulación de eosinófilos en el esófago en individuos sensibilizados. Secundariamente, los factores quimiotácticos eosinofílicos determinan un ulterior reclutamiento, acumulación y degranulación de nuevos eosinófilos<sup>118</sup>. A la inversa, algunas de las proteínas contenidas en los gránulos de los eosinófilos, particularmente la Proteína Mayor Básica (MBP) puede inducir degranulación del mastocito y producción de TNF-α, de modo que se puede plantear la existencia de una interacción entre estos dos tipos celulares, a modo de un nudo de retroalimentación que aumenta la respuesta inflamatoria<sup>119</sup>. Otras citocinas de tipo Th2 liberadas por los mastocitos determinan un ambiente que favorece los procesos de inflamación alérgica<sup>107</sup>, el reclutamiento de linfocitos T y la proliferación medular de eosinófilos.

También se ha propuesto la participación de los mastocitos en el origen de los trastornos motores asociados a la EE: en el estudio mediante microscopia confocal en la alergia alimentaria han sido identificados mastocitos en la proximidad de las fibras nerviosas aferentes<sup>120</sup>; su contenido en histamina, Leucotrieno C<sub>4</sub>, y Factor Activador de Plaquetas puede alterar la estabilidad del potencial de membrana o inducir contracción directa del músculo liso esofágico<sup>121</sup>. La liberación de acetilcolina inducida por histamina puede producir contracción del músculo liso de la capa circular de la pared del esófago; de hecho, en modelos experimentales de esofagitis se ha observado activación de los mastocitos, con incremento en los niveles de histamina en la mucosa<sup>122,123</sup>.

No está claro el mecanismo de activación de los mastocitos en la EE; en ella, la sensibilización alérgica es común, pues la mayoría de los pacientes comunicados presentan altos niveles de IgE sérica específica frente a múltiples alérgenos alimentarios o ambientales<sup>31,41</sup>. Sin embargo, sólo una minoría de casos tiene historia de anafilaxia frente a alimen-

tos<sup>124</sup>, lo que sugiere que la IgE participaría en la fisiopatología de la EE a través de mecanismos diferentes a la clásica activación de los basófilos y mastocitos IgE-mediada. Disponemos, no obstante, de pruebas del desarrollo de EE disparada a través de una reacción de hipersensibilidad inmediata tras la ingesta de alimentos en pacientes previamente sensibilizados con títulos séricos elevados de IgE específica frente a los mismos<sup>125</sup>.

### **FUNCIÓN DE LOS EOSINÓFILOS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA EE**

El reclutamiento de los eosinófilos hacia el esófago es el resultado de la acción de las distintas interleucinas y quimiocinas eosinofilotropas, resultando en los hallazgos histopatológicos característicos de la enfermedad. Los leucocitos eosinófilos son células funcionalmente complejas, que intervienen en la patogenia de múltiples procesos, especialmente en la protección frente a parásitos<sup>126,127</sup> y en reacciones de tipo alérgico<sup>59</sup>. Su función efectora se ejerce a través de las proteínas citotóxicas preformadas contenidas en sus gránulos (Proteína Mayor Básica [MBP], peroxidasa eosinofílica, neurotoxina derivada del eosinófilo, proteína catiónica eosinofílica) y de mediadores lipídicos (factor activador de plaquetas, leukotrieno C<sub>4</sub>) que inducen activación del endotelio vascular y contribuyen a la disfunción celular<sup>25</sup>. Los eosinófilos pueden actuar como células presentadoras de antígenos al ser inducidos a expresar moléculas del MHC de clase II<sup>128</sup> y moléculas coestimuladoras como CD40, CD28, CD80 (B7.1) y CD86 (B7.2)<sup>129,130</sup>, estimulando por sí mismos a los linfocitos T e iniciando respuestas inmunitarias específicas de antígeno *in vivo*. Por último, tienen capacidad para secretar citocinas estimulantes de los linfocitos, como IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 y IL-12<sup>27,131</sup>. Además, ejercen efectos proinflamatorios mediante la liberación de una serie de citocinas (IL-2, IL-4, IL-5, IL-12, IL-16), quimiocinas (RANTES y eotaxinas) y mediadores lipídicos<sup>25</sup>, y efectos profibrogénicos mediados por TGF  $\alpha/\beta$ .

En la EE la acción citotóxica de los eosinófilos se relaciona directamente con los cambios histopatológicos observados en la mucosa del órgano, que se caracterizan por acantosis, papilomatosis, hiperplasia de células basales y espongiosis, con destrucción de los estratos epiteliales más superficiales (en contacto con la luz del esófago) y respuesta regenerativa desde las capas basales del epitelio. Se ha descrito correlación entre la severidad del daño histológico y endoscópico y la densidad y activación del infiltrado eosinofílico<sup>134</sup>, aunque en su generación también de-

bería contemplarse la participación de otros tipos celulares. Al mismo tiempo, los propios eosinófilos pueden contribuir a los trastornos motores esofágicos que caracterizan clínicamente a la EE mediante la acción de la MBP como potente agonista de los receptores M2 de acetilcolina que gobiernan la función del músculo liso esofágico<sup>38,135</sup>. En el asma, los eosinófilos están implicados en la remodelación de la pared bronquial por la liberación de mediadores tóxicos desde sus gránulos citoplasmáticos<sup>60</sup>. Paralelamente, se ha demostrado también recientemente remodelación fibrosa esofágica en niños con EE, por depósito subepitelial de colágeno, a través de un mecanismo dependiente de TGF $\beta$ <sup>136,137</sup>.

La acción de los leucocitos eosinófilos sobre los componentes del epitelio esofágico o sobre las propias células inflamatorias puede contribuir al mantenimiento, la retroalimentación o incluso la perpetuación del infiltrado inflamatorio. Sin embargo, todos los resultados expuestos hasta ahora se ven limitados por el hecho de que están obtenidos del análisis de poblaciones celulares y de expresión de citocinas a nivel del epitelio esofágico, y nada predicen del comportamiento del infiltrado inflamatorio en las capas subyacentes, como la submucosa, precisamente la zona del órgano donde la densidad de células con capacidades inmunológicas es mayor en condiciones normales.

### **SENSIBILIZACIÓN ANTIGÉNICA EN LA EE**

Hoy día no existen dudas sobre la naturaleza alérgica y crónica de la EE, con un patrón de inflamación y perfil de secreción de citocinas similar al encontrado en las enfermedades alérgicas de las vías aéreas<sup>138</sup> y de la piel<sup>139</sup>, que responde satisfactoriamente a tratamientos eficaces en el asma<sup>53</sup>. La EE parece constituir una expresión alérgica local distinta dentro de la constitución atópica general de estos pacientes<sup>2,140</sup>, que posee implicaciones fisiopatológicas especiales a través de mecanismos no totalmente dilucidados. El número de eosinófilos incrementados en sangre de muchos pacientes en respuesta a una estimulación de la médula ósea<sup>141</sup>, la evidencia de inflamación en otros órganos (como asma bronquial, rinoconjuntivitis o dermatitis atópica), o la sensibilización antigénica a través de distintas vías soportan esta idea. Pese a que la EE puede considerarse una forma de alergia del tubo digestivo<sup>11,13,142</sup>, hoy conocemos que la sensibilización no se produce únicamente a través de la mucosa esofágica: Además del modelo experimental murino de Mishra et al<sup>45</sup>, que desarrollaba EE tras la exposición antigénica en las vías aéreas superiores, la sensibilización

frente a inhalantes ambientales es común en una gran proporción de casos de EE. También ha sido comunicada la evolución paralela del infiltrado eosinofílico esofágico con la exposición ambiental a pólenes en pacientes sensibilizados<sup>143,144</sup>, con posibilidad de exacerbación de su clínica durante la época de polinización<sup>143,145</sup>. Por otro lado, también se ha demostrado la sensibilización a través de la piel y el posterior desarrollo de EE en ratones sensibilizados por vía epicutánea, por un mecanismo dependiente de IL-5<sup>66</sup>. Estos mecanismos de sensibilización podrían ser enmarcados en el concepto de "marcha atópica"<sup>146</sup>, según el cual, la reexposición a un antígeno a través de la mucosa esofágica conduciría a la activación de los clones de linfocitos T sensibilizados y a fenómenos inflamatorios locales, que pueden ser eficazmente controlados mediante tratamiento esteroideo tópico de acción local.

En pacientes sensibilizados a aeroalergenos también es frecuente la sensibilización a alimentos<sup>147</sup>, hecho comunicado en la literatura en más del 50 % de los pacientes con EE. Parece lógico pensar que exista una clara relación entre estos dos tipos de sensibilizaciones, pues los alimentos de origen vegetal pueden presentar fácilmente reacciones cruzadas con los pólenes, y así ha sido observado especialmente con cereales como el trigo y centeno, y con el polen de gramíneas<sup>31</sup>. Entre los alergenitos alimentarios más frecuentemente encontrados destacan los de origen vegetal, la leche y los huevos. Respecto a la sensibilización alérgica, mientras que en niños es más frecuente la sensibilización frente a alimentos<sup>36,53,148</sup>, en adultos parece que los inhalantes podrían desempeñar un papel más importante: Un trabajo reciente mostraba una frecuente sensibilización de los linfocitos de sangre periférica de pacientes adultos con EE frente a múltiples alergenitos ambientales, entre los que destacaba el polvo doméstico<sup>41</sup>, sin necesaria presencia de IgE sérica elevada frente a dichos alergenitos. Se establecía así un diferente patrón inmunológico para la EE en función de la edad de los pacientes. Se requieren más estudios que aseguren estas potenciales diferencias.

El aumento en la incidencia de las manifestaciones de alergia alimentaria y la expansión de los posibles antígenos desencadenantes<sup>13</sup> resalta la importancia del estudio de sensibilizaciones alérgicas en estos pacientes<sup>149,150</sup>, incluida la EE. Las pruebas diagnósticas se han basado tradicionalmente en la detección de IgE específica frente a determinados alimentos e inhalantes, a partir de su detección y cuantificación en suero o con los test cutáneos de hipersensibilidad inmediata o *prick test*. Ambos tipos de estudios demuestran múltiples sensibilizaciones en los pacientes con EE<sup>148,151,152</sup>. Las dietas elemen-

tales (carentes de capacidad antigénica) se han mostrado eficaces en la resolución de la EE infantil, pero la exclusión de los alimentos frente a los que existía sensibilización IgE-mediada no ofrece los mismos resultados, lo que nos lleva a considerar la necesidad de detección de sensibilizaciones retardadas mediadas por células. Pese a la frecuente presencia de títulos elevados de IgE sérica específica frente a múltiples alergenitos en la mayoría de los pacientes con EE, éstos habitualmente carecen de historia de anafilaxia frente a alimentos, aunque si pueden desarrollar síntomas esofágicos e infiltración eosinofílica de forma rápida tras la exposición antigénica<sup>125,152</sup>, especialmente por vía oral. Para la inducción de respuestas alérgicas inmediatas IgE-mediadas es necesaria la presencia del alergenito completo, mientras que la activación del linfocito T sólo necesita la presencia de determinados péptidos<sup>153</sup>. Durante el proceso digestivo son generados péptidos que no contienen epítopos de reconocimiento para la IgE, pero que preservan aquellos reconocidos por las células T<sup>154</sup>. Se ha propuesto que estos péptidos digestivos son capaces de inducir fuertes respuestas inflamatorias mediadas exclusivamente por linfocitos T<sup>155,156</sup>, tanto locales como sistémicas, en ausencia de eventos previos IgE mediados. Ante la reexposición al antígeno en la mucosa esofágica, linfocitos sensibilizados organizarían la respuesta inflamatoria por eosinófilos, sin necesidad de la participación de IgE<sup>87</sup>.

El estudio de las enfermedades atópicas condicionadas por un trastorno de la inmunidad celular ha ofrecido mayores complicaciones que el de las manifestaciones de hipersensibilidad de tipo humoral. Los métodos de análisis de las reacciones de hipersensibilidad retardada mediada por células (pruebas epicutáneas o *Patch test*) han sido aplicados a la dermatitis atópica (un trastorno de etiología mixta IgE y no-IgE mediada)<sup>157,158</sup> determinada por diferentes alimentos (especialmente leche, trigo y frutos secos<sup>159</sup>) y, muy recientemente, a la EE<sup>152</sup>, con resultados poco concluyentes; en este último estudio, la eliminación de los alimentos a los que se demuestra sensibilización mediante *prick test* y/o pruebas epicutáneas realizados a pacientes con EE era tan amplia que suponía un verdadero riesgo de privación nutricional<sup>160</sup>, aunque conseguía el control de la inflamación esofágica en una buena proporción de casos. El análisis de la capacidad de producción de citocinas de perfil T<sub>H</sub>2 por parte de los linfocitos de sangre periférica de pacientes con EE cuando son incubados *in vitro* con ciertos alergenitos<sup>41</sup> representa una nueva estrategia para el estudio de las respuestas mediadas por células en el estudio de la alergia alimentaria.

Además del control de la exposición antigénica a alimentos o a inhalantes, en vista de los datos pre-

viamente expuestos, para un buen control de la EE será necesario controlar óptimamente todas las manifestaciones alérgicas que presente el paciente, como su asma o su dermatitis atópica, además de las alergias alimentarias.

La complejidad y la heterogeneidad de los datos presentados expresa posiblemente la propia heterogeneidad interindividual en los mecanismos moleculares implicados en la fisiopatología de la EE, en la que IL-5 y las distintas formas de eotaxina presentarían efectos sinérgicos entre ellos mismos y con otras citocinas menos estudiadas en la regulación de los niveles de eosinófilos gastrointestinales<sup>44</sup>. Aunque los fenómenos inflamatorios finales observados en la EE son comunes para los distintos pacientes, las cascadas de mediadores inflamatorios que conducen a ellos pueden no ser idénticas en todos los casos, y los trastornos morfológicos y funcionales observados en la EE representarían la convergencia final de distintas formas de activación de los mecanismos de la inflamación. Igualmente, deberíamos considerar que la heterogeneidad de los resultados podría estar relacionada con el tiempo de evolución de la enfermedad o con el momento de la última exposición al alérgeno responsable de la inflamación epitelial. Estas cuestiones deberán ser dilucidadas mediante posteriores estudios.

## BIBLIOGRAFÍA

- Atwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci*. 1993;38:109-16.
- Lucendo AJ, Carrión G, Navarro M, Pascual JM, Gonzalez P, Castillo P et al. Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging disease. *Dig Dis Sci*. 2004;49:1884-8.
- Nielsen RJ, Husby S. Eosinophilic oesophagitis: epidemiology, clinical aspects, and association to allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45:281-9.
- Markowitz JE, Liacouras CA. Eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology Clin North Am*. 2003;32:949-66.
- Picus D, Frank P. Eosinophilic esophagitis. *Am J Roentgenol*. 1981;136:1001-3.
- Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:11-28.
- Lucendo AJ. Esófagitis eosinofílica. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:590-7.
- De Keyser F, Elewaut D, De Wever N, Bensbaho K, Cuvelier C. The gut associated addressins: Lymphocyte homing in the gut. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1996;10:25-39.
- MacDonald TT, Pender SL. Lamina propria T cells. *Chem Immunol*. 1998;71:103-17.
- MacDonald TT, Bajaj-Elliott M, and Pender SL. T cells orchestrate intestinal mucosal shape and integrity. *Immunol Today*. 1999;20:505-10.
- Muñoz-López F. Validity of the hygiene hypothesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2006;34:129-30.
- Murch SH. Clinical manifestations of food allergy: the old and the new. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17:1287-91.
- De Angelis P, Markowitz JE, Torroni F, Caldaro T, Pane A, Morino G et al. Paediatric eosinophilic oesophagitis: Towards early diagnosis and best treatment. *Dig Liver Dis*. 2006;38:245-51.
- Heine RG. Pathophysiology, diagnosis and treatment of food protein-induced gastrointestinal diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4:221-9.
- Sánchez-Fayos Calabuig P, Martín Reyoso MJ, González Guirado A, Porres Cubero JC. Los granulocitos eosinófilos: de residentes habituales de la mucosa gastrointestinal normal a protagonistas agresivos de la gastroenteritis eosinofílica. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29:352-7.
- Moneret-Vautrin AD. Gastrointestinal allergy in adults. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17:1293-7.
- Torpier G, Colombel JF, Mathieu-Chandelier C, Capron M, Dessaint JP, Cortot A et al. Eosinophilic gastroenteritis: ultrastructural evidence for a selective release of eosinophil major basic protein. *Clin Exp Immunol*. 1988;74:404-8.
- Gleich GJ, Adolphson CR. The eosinophilic leukocyte: structure and function. *Adv Immunol*. 1986;39:177-253.
- Weller PF. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med*. 1991;324:1110-8.
- Furuta GT, Ackerman SJ, Wershil BK. The role of the eosinophil in gastrointestinal diseases. *Curr Opin Gastroenterol*. 1995;11:541-7.
- Rothenberg ME, Mishra A, Brandt EB, Hogan SP. Gastrointestinal eosinophils. *Immunol Rev*. 2001;179:139-55.
- Rothenberg ME, Mishra A, Brandt EB, Hogan SP. Gastrointestinal eosinophils in health and disease. *Adv Immunol*. 2001;78:291-328.
- Kita H, Adolphson CR, Gleich GJ. Biology of eosinophils. En: *Middletown's Allergy, principles and practice Philadelphia, Pennsylvania*. Mosby 6th ed, 2003;305-32.
- Mueller S, Aigner T, Neureiter D, Stolte M. Eosinophil infiltration and degranulation in esophageal mucosa from adult patients with eosinophilic esophagitis (EE). A retrospective comparative pathologic biopsy study. *J Clin Pathol*. 2006. doi: 10.1136/jcp.2005.031922.
- Winter HS, Madara JL, Stafford RJ, Grand RJ, Quinlan JE, Goldman H. Intraepithelial eosinophils: a new diagnostic criterion for reflux esophagitis. *Gastroenterology*. 1982;83:818-23.
- Brown LF, Goldman H, Antonioli DA. Intraepithelial eosinophils in endoscopic biopsies of adults with reflux esophagitis. *Am J Surg Pathol*. 1984;8:899-905.
- Simon D, Marti H, Heer P, Simon HU, Braathen LR, Straumann A. Eosinophilic esophagitis is frequently associated with IgE-mediated allergic airway diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1090-2.
- Sgouros SN, Bergele C, Mantides A. Eosinophilic esophagitis in adults: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:211-7.
- 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;109:1512-1512.
- Liacouras CA. Eosinophilic esophagitis: treatment in 2005. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006;22:147-52.
- Lucendo Villarín AJ, De Rezende L. Esófagitis eosinofílica: Revisión de los conceptos fisiopatológicos y clínicos actuales. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30:234-41.
- Teitelbaum J, Fox V, Twarog F, Nurko S, Antonioli D, Badizadegan K et al. Eosinophilic Esophagitis in Children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology*. 2002;122:1226-5.
- Faubion WA, Perrault J, Burgart LJ, Zein NN, Clawson M, Furuta GT. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;27:90-3.
- Lucendo AJ, Castillo P, Martín-Chávarri S, Carrión G, Pajares R, Pascual JM et al. Manometric findings in adult eosinophilic



- oesophagitis: A study of 12 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19:417-24.
35. Bullock JZ, Villanueva JM, Blanchard C, Filipovich AH, Putman PE, Collins MH et al. Interplay of adaptive th2 immunity with eotaxin-3/c-C chemokine receptor 3 in eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45:22-31.
  36. Straumann A, Bauer M, Fischer B, Blaser K, Simon HU. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a T(H)2-type allergic inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:954-61.
  37. Yamazaki K, Murray JA, Arora AS, Alexander JA, Smyrk TC, Butterfield JH et al. Allergen-specific in vitro cytokine production in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci.* 2006;51:1934-41.
  38. Gupta SK, Fitzgerald JF, Roudratynk T, Hogenesch H. Cytokine expression in normal and inflamed esophageal mucosa: a study into the pathogenesis of allergic eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42:22-6.
  39. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, Mishra A, Fulkerson PC, Abonia JP et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest.* 2006;116:536-47.
  40. Lucendo AJ, De Rezende L, Comas C, Caballero MT, Bellón T. Treatment with topic steroids downregulates IL-5, eotaxin-1/CCL11 and eotaxin-3/CCL16 gene expression in eosinophilic esophagitis. (en prensa).
  41. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest.* 2001;107:83-90.
  42. Mishra A, Schlotman J, Wang M, Rothenberg ME. Critical role for adaptative T cell immunity in experimental eosinophilic esophagitis in mice. *J Leukoc Biol.* 2007;81:916-24.
  43. Lucendo AJ, Navarro M, Comas C, Letrán A, Pascual Turrión JM, Burgos E et al. Capacidad inmunológica del epitelio esofágico humano: estudio inmunofenotípico mediante estereología aplicado a la esofagitis eosinofílica (abstract). *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29:162.
  44. Kirsch R, Bokhary R, Marcon MA, Cutz E. Activated mucosal mast-cells differentiate eosinophilic (allergic) esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:20-6.
  45. Lucendo AJ, Navarro M, Comas C, Pascual JM, Burgos E, Santamaría L et al. Immunophenotypic characterisation and quantification of the epithelial inflammatory infiltrate in eosinophilic esophagitis through stereology: an analysis of the disease's cellular mechanisms and the esophagus's immunological capacity. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:598-606.
  46. Rothenberg ME, Mishra A, Collins MH, Putman PE. Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:891-4.
  47. Wang HH, Mangano MM, Antonioli A. Evaluation of T-Lymphocytes in esophageal mucosal biopsies. *Mod Pathol.* 1994;7:55-8.
  48. Noel RJ, Putman PE, Collins MH, Assa'ad AH, Guajardo JR, Jameson SC et al. Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:568-75.
  49. Desai TK, Stecevic V, Chang C-H, Goldstein NS, Badizadegan K, Furuta GT. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc.* 2005;61:795-801.
  50. Cerf-Bensussan N, Schneeberger EE, Bhan AK. Immunohistologic and immunoelectron microscopic characterization of the mucosal lymphocytes of human small intestine by the use of monoclonal antibodies. *J Immunol.* 1983;130:2615-22.
  51. Barner M, Mohrs M, Brombacher F, Kopf M. Differences between IL-4R alpha-deficient mice reveal a role for IL-13 in the regulation of Th2 responses. *Curr Biol.* 1998;8:669-72.
  52. Miyahara N, Swanson B, Takeda K, Taube C, Miyahara S, Kodama T et al. Effector CD8+ T cells mediate inflammation and air way hyper-responsiveness. *Nature Med.* 2004;10:865-9.
  53. Spergel J, Rothenberg ME, Fogg M. Eliminating eosinophilic esophagitis. *Clin Immunol.* 2005;115:131-2.
  54. Straumann A. The physiological and pathological roles of eosinophils in the gastrointestinal tract. *Allergy.* 2004;59:15-25.
  55. Weller PF, Lim K, Wan HC, Dvorak AM, Wong DT, Cruikshank WW et al. Role of the eosinophil in allergic reactions. *Eur Respir J.* 1996;22:109s-15s.
  56. Gleich GJ and Kita H. Bronchial asthma: lessons from murine models. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:2101-2.
  57. Cieslewicz G, Tomkinson A, Adler A, Duez C, Schwarze J, Takeda K et al. The late, but not early, asthmatic response is dependent on IL-5 and correlates with eosinophil infiltration. *J Clin Invest.* 1999;104:301-8.
  58. Gharaee-Kermani M, McGarry B, Lukacs N, Huffnagle G, Egan RW, Phan SH. The role of IL-5 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *J Leukoc Biol.* 1998;64:657-66.
  59. Phipps S, Ying S, Wangoo A, Ong YE, Levi-Schaffer F, Kay AB. The relationship between allergen-induced tissue eosinophilia and markers of repair and remodeling in human atopic skin. *J Immunol.* 2002;169:4604-12.
  60. Mishra A, Rothenberg ME. Intratracheal IL-13 induces eosinophilic esophagitis by an IL-5, eotaxin-1, and STAT6-dependent mechanism. *Gastroenterology.* 2003;125:1419-27.
  61. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME. IL-5 promotes eosinophil trafficking to the esophagus. *J Immunol.* 2002;168:2464-9.
  62. Akei HS, Mishra A, Blanchard C, Rothenberg ME. Epicutaneous antigen exposure primes for experimental eosinophilic esophagitis in mice. *Gastroenterology.* 2005;129:985-94.
  63. Walsh S, Antonioli D, Goldman H, Fox V, Bousvaros A, Leichter A et al. Allergic esophagitis in children: a clinicopathologic entity. *Am J Surg Pathol.* 1999;23:390-6.
  64. Bullock JZ, Villanueva JM, Blanchard C, Filipovich AH, Putman PE, Collins MH et al. Interplay of adaptative Th2 immunity with eotaxin-3/C-C Chemokine receptor 3 in eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007:22-31.
  65. Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, Kushner JP, Putman PE, Buckmeier BK et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:1312-9.
  66. Garrett JK, Jameson SC, Thomson B, Collins MH, Wagoner LE, Freese DK et al. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;113:115-9.
  67. Gutierrez Ramos JC, Lloyd C, Gonzalo JA. Eotaxin: from an eosinophilic chemokine to a major regulator of allergic reactions. *Immunol Today.* 1999;20: 500-4.
  68. Mishra A, Hogan SP, Lee JJ, Foster PS, Rothenberg M. Fundamental signals that regulate eosinophil homing to the gastrointestinal tract. *J Clin Invest.* 1999; 103:1719-27.
  69. Rothenberg M, Luster AD, Leder P. Murine eotaxin: an eosinophilchemoattractant inducible in endothelial cells and in interleukin 4-induced tumor suppression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92:8960-4.
  70. Zimmermann N, Hogan SP, Mishra A, Brandt EB, Bodette TR, Pope SM et al. Murine eotaxin-2: a constitutive eosinophil chemokine induced by allergen challenge and IL-4 overexpression. *J Immunol.* 2000;165: 5839-46.
  71. Hogan SP, Mishra A, Brandt EB, Royalty MP, Pope SM, Zimmermann N et al. A pathological function for eotaxin and eosinophils in eosinophilic gastrointestinal inflammation. *Natur Immunol.* 2001;2:353-60.
  72. García-Zepeda EA, Rothenberg ME, Ownbey RT, Celestin J, Leder P, Luster AD. Human eotaxin is a specific chemoattractant for eosinophils cells and provides a new mechanism to explain tissue eosinophilia. *Nature Med.* 1996;2:449-56.

73. Lamkhouioued B, Renzi PM, Abi-Younes S, García-Zepeda EA, Allakhverdi Z, Ghaffar O et al. Increased expression of eotaxin in bronchoalveolar lavage and airways of asthmatics contributes to the chemotaxis of eosinophils to the site of inflammation. *J Immunol.* 1997;159:4593-601.
74. Ying S, Meng Q, Zeibecoglou K, Robinson DS, Macfarlane A, Humbert M. Eosinophil chemotactic chemokines (eotaxin, eotaxin-2, RANTES, monocyte chemoattractant protein-3 (MCP-3) and MCP-4), and C-C chemokine receptor 3 expression in bronchial biopsies from atopic and nonatopic (intrinsic) asthmatics. *J Immunol.* 1999;163:6321-9.
75. Fujirawa H, Morita A, Kobayashi H, Hamano K, Fujirawa Y, Hirai K et al. Infiltrating eosinophils and eotaxin: their association with idiopathic eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;89:429-32.
76. Kitauro M, Suzuki N, Imai T, Takagi S, Suzuki R, Nakajima T et al. Molecular cloning of a novel human CC chemokine (eotaxin-3) that is a functional ligand of CC chemokine receptor 3. *J Biol Chem.* 1999;274:27975-80.
77. Kagami S, Saeki H, Komine M, Kakinuma T, Tsunemi Y, Nakamura K et al. Interleukin-4 and interleukin-13 enhances CCL26 production in a human keratinocyte cell line HaCaT cells. *Clin Exp Immunol.* 2005;141:459-66.
78. Montero Vega MT. New aspects on inflammation in allergic diseases. *Allergol et immunopathol (Madr).* 2006; 34:156-79.
79. Coyle AJ, Erard F, Bertrand C, Walti S, Pircher H, Le Gros S. Virus-specific CD8 cells can switch to interleukin 5 production and induce airway eosinophilia. *J Exp Med.* 1995;181:1229-33.
80. Croft M, Carter L, Swain SL, Dutton RW. Generation of polarized antigen-specific CD8 effector populations: reciprocal action of interleukin (IL)-4 and IL-12 in promoting type 2 versus type 1 cytokine profiles. *J Exp Med.* 1994;180: 1715-28.
81. Seder RA, Boulay JL, Finkelman F, Barbier S, Ben-Sasson ZS, Le Gros G et al. CD8 + T cells can be primed in vitro to produce IL-4. *J Immunol.* 1992;148: 1652-56.
82. Kimura N, Nakayama T. Differentiation of NK1 and NK2 cells. *Crit Rev Immunol.* 2005;25:361-74.
83. Wei H, Zhang J, Xiao W, Feng J, Sun R, Tian Z. Involvement of human natural killer cells in asthma pathogenesis: natural killer 2 cells in type 2 cytokine predominance. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:842-7.
84. Meresse B, Curran SA, Ciszewski C, Orbelyan G, Setti M, Bhagat G et al. Reprogramming of CTLs into natural killer-like cells in celiac disease. *J Exp Med.* 2006;203:1343-55.
85. Foti M, Granucci F, Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cell interactions and cytokine production. *Ernst Schering Res Found Workshop.* 2006;(56):61-80.
86. Katz SI, Tamaki K, Sachs DH. Epithelial Langerhans cells originating in bone marrow. *Nature.* 1979;282:324-6.
87. Perrault C, Pelletier M, Landry D, Gyner M. Study of langerhans cells after allogenic bone marrow transplantation. *Blood.* 1984;63:807-11.
88. De Fraissinette A, Schmitt D, Thivolet J. Langerhans cells of human mucosa. *J Dermatol.* 1989;16:255-62.
89. Al Yassin TM, Toner PG. Langerhans cells in the human oesophagus. *J Anat.* 1976;122:435-45.
90. Geboes K, De Wolf-Peeters C, Rutgeerts P, Janssens J, Vantrappen G, Desmet V. Lymphocytes and Langerhans cells in the human oesophageal epithelium. *Virchows Arch A Pathol Anat.* 1983;401:45-55.
91. Terris B, Potet F. Structure and role of Langerhans' cells in the human oesophageal epithelium. *Digestion.* 1995;56(suppl): 9-14.
92. Gielen V, Schmitt D, Thivolet J. HLA class I antigen (heavy and light chain) expression by langerhans cells and keratinocytes of the normal human epidermis: Ultrastructural quantitaion using immunogold labeling. *Arch Dermatol Res.* 1988;280: 131-6.
93. Murphy GF, Bhan AK, Sato S, Mihm MC, Harrist TJ. A new immunologic marker for human Langerhans cells. *N Engl J Med.* 1981;304:791-2.
94. Teunissen MBM. Dynamic nature and function of epidermal Langerhans cells in vivo and in vitro: a review, with emphasis on human Langerhans cells. *Histochem J.* 1992;24:697-716.
95. Sontheimer RD, Stastny P, Nunez G. HLA-D region expression by human epidermal Langerhans cells. *J Invest Dermatol.* 1986;87:707-10.
96. Rowden G. Expression of Ia antigen on Langerhans cells in mice, guinea pig and man. *J Invest Dermatol.* 1980;75:22-31.
97. Steinman RM, Nussenzweig MC. Dendritic cells: Features and function. *Immunol Rev.* 1980;53:127-47.
98. Krishnaswamy G, Ajitawi O, Chi DS. The human mast cell: an overview. *Methods Mol Biol.* 2006;315:13-34.
99. Zheutlin LM, Ackerman SJ, Gleich GJ. Stimulation of basophil and mast cells histamine release by eosinophil granule-derived cationic proteins. *J Immunol.* 1984;133:2180-5.
100. Metcalfe DD, Baram D, Mekory YA. Mast cells. *Physiol Rev.* 1997;77:1033-79.
101. Jutel M, Blaser K, Akdis CA. The role of histamine in regulation of immune responses. *Chem Immunol Allergy.* 2006;91: 174-87.
102. Akdis CA, Blaser K. Histamine in the immune regulation of allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:15-22.
103. Sayed BA, Brown MA. Mast cells as modulators of T-cell responses. *Immunol Rev.* 2007;217:53-64.
104. Kinet JP. The essential role of mast cells in orchestrating inflammation. *Immunol Rev.* 2007;217:5-7.
105. Kumar R, Sentongo T, Nelson SP, Melin-Aldana H, Li BUK. Eosinophilic esophagitis in children. a review. *Clin Applied Immunol Rev.* 2003;4:173-88.
106. Justinich CJ, Kalafus D, Esposito P, Ricci Jr A, Sylvester FA, Hyams JS et al. Mucosal mast cells distinguish allergic from gastroesophageal reflux-induced esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996;23:342A.
107. Moots RJ, Prouse P, Gumpel JM. Near fatal eosinophilic gastroenteritis responded to oral sodium cromoglycate. *Gut.* 1988;29:1282-5.
108. Businco L, Cantani A. Food allergy in children: diagnosis and treatment with sodium cromoglycate. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1990;18:339-48.
109. Mann NS, Leung JW. Pathogenesis of esophageal ring in eosinophilic esophagitis. *Med Hypotheses.* 2005;64:520-3.
110. Liacouras CA, Bonis P, Putman PE, Straumann A, Ruchelli E, Gupta SK et al. Summary of the First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45:370-91.
111. Vanderhoff JA, Young RJ. Allergic disorders of the gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2001;4:553-6.
112. Cheung KM, Oliver MR, Vameron DJS, Catto-Smith AG, Chow CW. Esophageal eosinophilia in children with dysphagia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37:498-503.
113. Barclay RL, Dinda PK, Morris GP, Paterson WG. Morphological evidence of mast cell degranulation in an animal model of acid-induced esophageal mucosal injury. *Dig Dis Sci.* 1995;40: 1651-8.
114. Feldman MJ, Morris GP, Dinda PK, Paterson WG. Mast cells mediate acid-induced augmentation of opossum esophageal blood flow via histamine and nitric oxide. *Gastroenterology.* 1996;110:121-8.
115. Fox VL, Nurko S, Furuta GT. Eosinophilic esophagitis: It's not just kid's stuff. *Gastrointest Endosc.* 2002;56: 260-70.
116. Martín-Muñoz MF, Lucendo AJ, Navarro M, Letrán A, Martín-Chávarri S, Burgos E et al. Food allergy and eosinophilic esophagitis: two cases studies. *Digestion.* 2006;74:49-54.
117. Butterworth AE. The eosinophil and its role in immunity to helminth infection. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1997;77: 127-68.



118. Butterworth AE. Cell-mediated damage to helminths. *Adv Parasitol.* 1984;23:143-235.
119. Lucey DR, Nicholson WA, Weller PF. Mature human eosinophils have the capacity to express HLA-DR. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86:1348-51.
120. Ohkawara Y, Lim KG, Xing Z, Glibetic M, Nakano K, Dolovich J et al. CD40 expression by human peripheral blood eosinophils. *J Clin Invest.* 1996;97:1761-6.
121. Woerly G, Roger N, Loiseau S, Dombrowicz D, Capron A, Capron M. Expression of CD28 and CD 86 by human eosinophils and role in the secretion of type 1 cytokines (interleukin 2 and interferon gamma) by immunoglobulin A complexes. *J Exp Med.* 1990;190:487-96.
122. Kita H. The eosinophil: a cytokine producing cell? *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97:889-92.
123. Dahms BB. Reflux esophagitis: sequelae and differential diagnosis in infants and children including eosinophilic esophagitis. *Pediatr Develop Pathol.* 2004;17:5-16.
124. Lucendo Villarín AJ, Carrión Alonso G, Navarro Sánchez M, Martín Chávarri S, Gómez Senent S, Castillo Grau P et al. Eosinophilic esophagitis in adults, an emerging cause of dysphagia. Description of 9 cases. *Rev Esp Enf Dig.* 2005;97:229-39.
125. Lucendo AJ, Pascual-Turrión JM, Navarro M, Comas C, Castillo P, Letrán A et al. Endoscopic, bioptic and manometric findings in eosinophilic esophagitis before and after steroid therapy: a case series. *Endoscopy.* 2007;39:765-71.
126. Lucendo AJ. Motor disturbances participate in the pathogenesis of eosinophilic oesophagitis, beyond the fibrous remodeling of the oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:1264-7.
127. Aceves SS, Newbury RO, Dohil R, Bastian JF, Broide DH. Esophageal remodeling in paediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:206-12.
128. Chehade M, Sampson HA, Morotti RA, Magid MS. Esophageal subepithelial fibrosis in children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45:319-28.
129. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy.* 2003;58:691-706.
130. Simon D, Vassina E, Yousefi S, Kozłowski E, Braathen L, Simon HU. Reduced dermal infiltration of cytokine-expressing cells in atopic dermatitis following short term topical tacrolimus treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:887-95.
131. Bishop WP, Haber BA, Lichtman SN, Shneider BL. Learning more about eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35:711-2.
132. Word LJ, Sehmi R, Dorman S, Hamid Q, Tulic MK, Watson RM et al. Allergen-induced increases in bone marrow T lymphocytes and interleukin-5 expression in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:883-9.
133. Lake AM. Allergic bowel disease. *Adolesc Med Clin.* 2004;15:105-17.
134. Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:796-7.
135. Onbasi K, Sin Az, Doganavsalgil B, Onder GF, Bor S, Sebik F. Eosinophil infiltration of the esophageal mucosa in patients with pollen allergy during the season. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:1423-31.
136. Wang FY, Gupta SK, Fitzgerald JF. Is there a seasonal variation in the incidence or intensity of allergic eosinophilic esophagitis in new diagnosed children? *J Clin Gastroenterol.* 2007;41:451-3.
137. Spergel JM, Mizoguchi E, Brewer JP, Martin TR, Bhan AK, Geha RS. Epicutaneous sensitization with protein antigen induces localized allergic dermatitis and hyperresponsiveness to methacoline after single exposure to aeroallergen in mice. *J Clin Invest.* 1998;101:1614-22.
138. Plaza-Martín AM, Jiménez-Feijoo R, Andaluz C, Giner-Muñoz MT, Martín-Mateos MA, Piquer-Gibert M et al. Polysensitization to aeroallergens and food in eosinophilic esophagitis in a pediatric population. *Allergol et Immunopathol.* 2007;35:35-7.
139. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:363-8.
140. Sicherer. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood. *Pediatrics.* 2003;111:1609-16.
141. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines for the evaluation of food allergies. *Gastroenterology.* 2001;120:1023-5.
142. Hill DJ, Heine RG, Hosking CA. The diagnostic value of skin prick test in food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15:435-41.
143. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific elimination diet directed by a combination of skin prick and patch test. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95:336-43.
144. Bohle B. T lymphocytes and food allergy. *Mol Nutr Food Res.* 2004;48:424-33.
145. Hong SJ, Michael JG, Fehring A, Leung DY. Pepsin-digested peanut contains T-cell epitopes but not IgE epitopes. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:473-8.
146. Haselden BM, Kay AB, Larche M. Immunoglobulin E-independent major histocompatibility complex-restricted T cell peptide epitope-induced late asthmatic reactions. *J Exp Med.* 1999;189:1885-94.
147. Smith TR, Larche M. Investigating T cell activation and tolerance in vivo: peptide challenge in allergic asthmatics. *Cytokine.* 2004;28:49-54.
148. Sampson HA. Update in food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:813-9.
149. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2003;361:151-60.
150. Spergel JM, Brown-Whitehorn T. The use of patch testing in the diagnosis of food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005;5:86-90.
151. Assa'ad A. Detection of causative foods by skin prick and atopy patch test in patients with eosinophilic esophagitis: things are not what they seem. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95:309-11.

# Esofagitis eosinofílica: clínica y perspectivas terapéuticas. Implicación del alergólogo

**L. Ferré Ybarz y S. Nevot Falcó**

Sección de Alergia. Fundació Althaia. Xarxa Assistencial de Manresa. Hospital Sant Joan de Déu. Manresa.

## INTRODUCCIÓN

Existen múltiples patologías que cursan con infiltración de eosinófilos en el esófago, entre ellas la esofagitis eosinofílica (EE). Se trata de una entidad poco frecuente caracterizada por la infiltración eosinofílica crónica del esófago.

El término esofagitis eosinofílica fue utilizado por primera vez en 1977 por Dobbins pero no es hasta el año 1993 que se define como una entidad clínica diferenciada e independiente del resto de enfermedades eosinofílicas del tracto gastrointestinal<sup>1-3</sup>.

Aunque no existen estudios epidemiológicos sobre la prevalencia e incidencia de la EE, en los últimos años se ha incrementado el número de pacientes diagnosticados, probablemente debido a un mayor conocimiento de la misma que implica un diagnóstico más exacto de la enfermedad. En la literatura existen sólo algunos datos sobre la prevalencia de la EE en diferentes zonas: en Cincinnati 1/1500 (población pediátrica), 1/40000 en Suiza y 4/1000 en Suecia (población adulta)<sup>4</sup>.

La esofagitis eosinofílica se ha descrito tanto en niños como en adultos, siendo más prevalente en el sexo masculino<sup>5,6</sup>. La prevalencia de esta enfermedad varía según los grupos raciales siendo más frecuente en pacientes de raza blanca<sup>1</sup>.

No es infrecuente que el diagnóstico de esofagitis secundaria a reflujo gastroesofágico sea una primera orientación diagnóstica ante un niño con síntomas compatibles de reflujo y que el diagnóstico de EE sea posterior, generalmente ante una mala respuesta al tratamiento antirreflujo.

## ETIOLOGÍA

La etiología de la EE no está aclarada aunque parece que la alergia podría tener un papel importante en su desarrollo<sup>4</sup>. Diferentes estudios publicados hasta el momento señalan que la alergia podría ser una de las bases de dicha enfermedad al haberse encontrado porcentajes elevados de atopia en las series estudiadas (50-81 %), así como por la presencia de la abundante infiltración eosinofílica en la mucosa esofágica de estos pacientes<sup>7</sup>. La asociación entre EE y una respuesta inmunológica de tipo Th2 parece clara<sup>8</sup>. El aumento en la prevalencia de enfermedades alérgicas que se está produciendo en los últimos años podría ser una de las causas del aumento del número de pacientes diagnosticados de EE apoyando la hipótesis que se trate de una enfermedad de tipo alérgico en el que el órgano diana sea el esófago.

Tanto alérgenos alimentarios como aeroalérgenos parecen estar implicados en la etiología de la EE. Kelly et al observaron que niños sometidos a una dieta elemental presentaban una mejora clínica y anatomopatológica de la EE después de no haber presentado mejor clínica con la terapia antireflujo<sup>4,9</sup>. Se han descrito variaciones en la sintomatología de la EE en pacientes con alergia polínica estacional señalando al aeroalérgeno como etiología común en ambas patologías<sup>4,10,11</sup>.

Existen evidencias de la existencia de una predisposición genética en la EE, concretamente a nivel del gen de la eotaxina-3. La eotaxina pertenece a la familia de las quimiocinas y está producida por células del endotelio, epitelio y macrófagos del tracto gastrointestinal, incluido el esófago. La alteración en la ex-

presión del gen que regula la eotaxina-3 podría ser responsable de la patogénesis de la EE<sup>4</sup>.

## CLÍNICA

Tradicionalmente se ha considerado la EE como una enfermedad pediátrica pero en los últimos años ha aumentado el número de pacientes adultos diagnosticados. Se trata de una entidad más prevalente en el sexo masculino constituyendo el 75 % de los casos, aunque en algunas series publicadas este porcentaje es mayor<sup>1,12</sup>. Existe un porcentaje elevado de pacientes con antecedentes familiares y/o personales de atopia (rinitis, asma, alergia alimentaria o dermatitis atópica).

Recientemente se ha propuesto una nueva clasificación de los trastornos esofágicos que cursan con infiltración eosinofílica (tabla I)<sup>13</sup>.

La forma de presentación clínica es variada siendo la disfagia (sobre todo para alimentos sólidos) uno de los síntomas más característicos. En niños pequeños el rechazo a la toma es el síntoma dominante. Otras manifestaciones clínicas frecuentes son: impactación del alimento, vómitos, regurgitación, retraso del crecimiento, epigastralgia, dolor torácico o pérdida de apetito.

Si la inflamación persiste durante años puede causar una estenosis del esófago que comportará una disfagia intermitente y dolorosa que puede hacerse constante a medida que la enfermedad progresa.

En muchas ocasiones el cuadro clínico puede confundirse con una enfermedad por reflujo gastroesofágico y probablemente exista un infradiagnóstico de la EE por este motivo, sobre todo en pacientes adultos. Cuando el tratamiento antireflujo no es eficaz debe sospecharse una posible EE. En algunos pacientes pueden coexistir la EE y el reflujo gastroesofágico pero generalmente no presentan una afectación esofágica tan importante como los que presentan una EE primaria.

El diagnóstico diferencial de la EE deberá realizarse también con otras entidades (tabla II)<sup>14</sup>.

## DIAGNÓSTICO

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad infradiagnosticada aunque en los últimos años ha aumentado el número de casos descritos. No es infrecuente realizar el diagnóstico de EE cuando un paciente diagnosticado inicialmente de reflujo gastroesofágico no mejora con el tratamiento habitual (dietético, fármacos antireflujo). En algunos casos el diagnóstico de EE se ha realizado después de realizar una fundopli-

**Tabla I**

### Clasificación de los trastornos esofágicos asociados a eosinófilos

Enfermedades eosinofílicas primarias: esofagitis eosinofílica primaria
– Atópica
– No atópica
– Familiar
Enfermedades eosinofílicas secundarias
– Gastroenteritis eosinofílica
– Síndrome hipereosinofílico
– Esofagitis eosinofílica iatrogénica
– Reflujo gastroesofágico
– Leiomiomatosis esofágica
– Vasculitis
– Esclerodermia
– Infecciones

**Tabla II**

### Diagnóstico diferencial de la esofagitis eosinofílica

– Reflujo gastroesofágico
– Gastroenteritis eosinofílica
– Alergia alimentaria
– Infecciones parasitarias
– Infecciones fúngicas
– Vasculitis
– Síndrome hipereosinofílico
– Enfermedad inflamatoria intestinal
– Leiomiomatosis esofágica
– Enfermedades mieloproliferativas
– Carcinomatosis
– Esclerodermia
– Vómitos recurrentes
– Fármacos

catura de Nissen que tampoco ha sido efectiva<sup>4</sup>. Generalmente existe un periodo prolongado de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico endoscópico si no existe una clara sospecha inicial.

La presencia de eosinofilia periférica y los niveles elevados de IgE total plasmática son variables. Se ha observado una tendencia a que los niños con EE presenten antecedentes personales de atopia<sup>5</sup>.

En el estudio de una esofagitis eosinofílica la valoración alergológica es importante para determinar la posible relación causal entre la EE y algún alérgeno. La alergia alimentaria se ha relacionado con la EE con frecuencia siendo los alimentos más frecuentemente relacionados la leche y el huevo<sup>15</sup>. En un estudio reciente llevado a cabo por Plaza-Martín et al sobre un grupo de 14 niños con EE la sensibilización alimentaria más frecuente fue el grupo de las legum-

bres (57 % de los niños) estando el 93 % los pacientes sensibilizados a aeroalérgenos<sup>12</sup>. La prueba del prick-prick con el alimento fresco es más sensible que el prick con el extracto estándar en el estudio de la alergia a alimentos. En algunos trabajos se ha estudiado la respuesta tardía a alérgenos alimentarios a través de las pruebas epicutáneas o patch test en pacientes con EE<sup>15</sup>. Dado que no existen extractos alérgicos estandarizados para la realización de pruebas epicutáneas con todos los alimentos no acostumbra a realizarse este tipo de prueba en el estudio rutinario de la alergia alimentaria.

Los alérgenos ambientales también deberían tenerse en cuenta ante un paciente con EE que refiere una historia de enfermedad respiratoria alérgica. Existen casos publicados de pacientes con EE y alergia respiratoria polínica que presentan una exacerbación de los síntomas de ambas patologías durante el periodo de polinización mejorando significativamente fuera de este periodo (tanto clínica como endoscópicamente) y en los que se ha descartado la presencia de alergia alimentaria. El mecanismo responsable de la EE inducida por pólenes podría ser parecido al de los alérgenos alimentarios. El paciente inhala el polen al que es alérgico que se deposita en las secreciones nasales que, posteriormente podrá ser deglutida y depositadas en el esófago originando la reacción alérgica a nivel digestivo. A nivel experimental diferentes autores han demostrado la relación entre la inhalación de hongos y la aparición de esofagitis eosinofílica<sup>16,17</sup>.

Los estudios radiológicos con contraste no suelen ser necesarios en el diagnóstico de la EE.

La sospecha clínica de EE deberá ser confirmada con la realización de una fibroscopia con biopsias en diferentes zonas del esófago ya que la afectación puede no ser homogénea.

Macroscópicamente la mucosa esofágica puede ser normal; sin embargo los hallazgos anatomopatológicos más frecuentes son: eritema, edema, pérdida del patrón vascular, pliegues lineales y longitudinales, friabilidad de la mucosa (denominada como *crepe paper esophagus*)<sup>18</sup>, punteado blanquecino (acumulaciones de eosinófilos que protruyen en la mucosa esofágica que puede confundirse con una candidiasis esofágica)<sup>1</sup>. En casos más avanzados se puede observar la presencia de engrosamiento, nódulos y anillos estenóticos que recuerdan la estructura de la tráquea ("traquealización esofágica").

A nivel anatomopatológico la infiltración eosinofílica predominante de los tercios proximal y medio del esófago es la característica principal en la EE, pudiendo ser objetivada en todas las capas del esófago. En el esófago normal no se encuentran eosinófilos. La presencia de  $\geq 20$  eosinófilos/campo de gran aumento en la biopsia en ausencia de reflujo com-

probado mediante pHmetría esofágica permite diferenciar esta entidad de otros procesos como la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Se ha propuesto que el número y localización de eosinófilos en el esófago podrían ayudar en el diagnóstico diferencial entre la EE y el reflujo gastroesofágico<sup>4</sup>. La afectación del esófago distal es característica de la enfermedad por reflujo. En relación al número de eosinófilos, se ha propuesto que hasta 6 por campo podrían ser indicativos de enfermedad por reflujo mientras que una cifra superior a 20-24 eosinófilos por campo lo sería de EE<sup>19</sup>. Esta división no sería útil en aquellos pacientes que presentan unas cifras de eosinófilos intermedias.

Dado que la infiltración eosinofílica en la EE puede ser parcheada el número máximo de eosinófilos puede variar considerablemente entre las diferentes muestras tomadas en un mismo paciente.

Cuando la infiltración eosinofílica es severa se pueden presentar trastornos en la motilidad esofágica. Recientemente se ha publicado un trabajo con pacientes pediátricos con EE en el que se objetivan cambios en la estructura esofágica parecidos a los presentes en el remodelado de los pacientes con asma bronquial<sup>20</sup>.

Otros hallazgos anatomopatológicos que se encuentran en la EE son la hiperplasia de células basales, edema de mucosa, fibrosis de la lámina propia y papilas vasculares elongadas.

Actualmente no se dispone de ningún marcador molecular para el diagnóstico de la EE.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la EE es complicado por diferentes motivos: se desconoce el curso natural de la enfermedad, existen pocos estudios comparativos entre las diferentes opciones terapéuticas y hay poca variedad de tratamientos.

El tratamiento deberá individualizarse y para valorar su eficacia se evaluará clínicamente al paciente y se repetirá la endoscopia y la biopsia esofágica para objetivar cambios al final del tratamiento.

Las opciones terapéuticas actuales para la EE incluyen la dieta de eliminación, la farmacoterapia y las dilataciones esofágicas<sup>14</sup>.

### Tratamiento dietético

La dieta de exclusión o eliminación de uno o varios alimentos se puede realizar después de haber completado un correcto estudio alergológico. El objetivo es identificar si existe una relación causal entre la in-

gesta del alimento al que el paciente se encuentra sensibilizado y la presencia de una infiltración eosinofílica en el esófago responsable de los síntomas del paciente. En muchos casos la relación entre el alérgeno alimentario y el desarrollo de la enfermedad no será clara. Se recomienda realizar también el estudio a alérgenos ambientales ya que su evitación puede mejorar significativamente la sintomatología en determinados pacientes.

Se han publicado estudios en población pediátrica en los que la opción terapéutica es la dieta a base de una fórmula elemental con aminoácidos. Se trata de un tratamiento alternativo reservado para los casos en los que existe una alergia alimentaria múltiple ya que puede comportar alteraciones nutricionales si no existe un soporte adecuado por parte de un nutricionista para evitar posibles carencias nutricionales en el niño. El tratamiento basado en fórmulas elementales acostumbra a ser mal tolerado por los niños.

La persistencia de la sintomatología en un paciente alérgico que se encuentre realizando una dieta de eliminación correcta puede ser debida a la sensibilización a aeroalérgenos.

### Tratamiento farmacológico

No existe un tratamiento farmacológico específico para la EE. Los corticoides han sido y son los fármacos más ampliamente utilizados en el tratamiento de la esofagitis eosinofílica. Se aconseja utilizar tandas de corticoides orales en los brotes de la EE y reservar los tópicos para el tratamiento de mantenimiento. La dosis de metilprednisolona aconsejada por vía sistémica es de 0,5 mg/kg/día durante 6 meses y con una pauta descendente posterior<sup>6</sup>. Recientemente se ha publicado la existencia de pacientes corticoresistentes<sup>21</sup>.

El propionato de fluticasona aplicado en la lengua de forma que el paciente degluta el medicamento ha sido utilizado en el tratamiento de la EE. Su metabolización es rápida ya que la fluticasona tiene una baja absorción gastrointestinal. Los resultados obtenidos son similares a los de los corticoides sistémicos pero con una tasa inferior de efectos secundarios por lo que serían el tratamiento farmacológico de elección tanto en niños como en adultos. Aunque no existen datos sobre la frecuencia de candidiasis esofágicas secundarias a este tratamiento no parece que sea un efecto secundario habitual. También se ha ensayado el tratamiento con budesonida deglutida con buenos resultados<sup>22</sup>.

El tratamiento con estabilizadores de la membrana de los mastocitos, como el cromoglicato sódico, ha

sido utilizado con resultados variables. El uso de ketotifeno reduce el infiltrado eosinófilo, la eosinofilia periférica y mejora la sintomatología cuando se utiliza durante periodos prolongados (4-6 meses)<sup>1</sup>.

Los antagonistas de los leucotrienos pueden mejorar los síntomas de la EE en pacientes adultos aunque sin haberse objetivado mejoría en el grado de infiltración eosinofílica en el esófago. Se ha observado que montelukast disminuye la actividad de los eosinófilos e incluso los niveles de eosinofilia en sangre periférica pero no tiene efectos significativos en la reducción del número de eosinófilos en el infiltrado esofágico<sup>23</sup>. Se ha observado que existen niveles similares de cisteinil-leucotrienos en la mucosa esofágica entre niños con EE y niños sanos siendo necesarios más estudios sobre la eficacia de los antileucotrienos en el tratamiento de la EE<sup>24</sup>.

El tratamiento con anti-IgE podría tener efectos antiinflamatorios en EE pero no existen en la actualidad datos suficientes que apoyen su uso sistemático.

El tratamiento con citoquinas podría tener un papel en el tratamiento de la EE. La aplicación parenteral del anticuerpo monoclonal anti-L5 (mepolizumab) ha dado buenos resultados en una serie corta de pacientes<sup>25</sup>. También se está ensayando el tratamiento con anti-L13<sup>26</sup>. Probablemente el tratamiento basado en citoquinas abre un futuro esperanzador para la EE y otras enfermedades caracterizadas por infiltrados eosinófilos tisulares pero son necesarios más estudios, en población pediátrica y adulta, para disponer de experiencia clínica suficiente.

### Dilataciones esofágicas endoscópicas

Se trata de un tratamiento sintomático que proporciona una mejora clínica temporal al paciente pero no actúa a nivel de la inflamación esofágica por lo que no está indicado como tratamiento de primera elección en pacientes afectados de EE.

### CONCLUSIONES

La EE es una enfermedad poco frecuente aunque infradiagnosticada. Se desconoce actualmente su etiología exacta pudiendo estar implicada una respuesta inmunológica de tipo Th2. Debe sospecharse ante cualquier paciente que consulta por disfagia o impactación de alimentos o bien en aquellos casos en los que se sospecha una enfermedad por reflujo gastroesofágico y no existe una respuesta favorable al tratamiento habitual de esta enfermedad. La presencia de infiltrados eosinofílicos abundantes en el



tercio superior y medio esofágico sugiere la presencia de una EE.

No existe un tratamiento único definitivo para la EE. La dieta de eliminación o basada en fórmulas elementales puede ser de utilidad en pacientes con alergia alimentaria. Se han utilizado diferentes fármacos en el tratamiento de la EE siendo los corticoides los que han mostrado mejores resultados. Actualmente se están ensayando nuevos tratamientos con anticuerpos monoclonales que podrían ser eficaces para la EE pero en estos momentos no se dispone de datos suficientes para su aplicación sistemática.

## BIBLIOGRAFÍA

- Martin de Carpi J, Gómez Chiari M, Castejón Ponce E, Masiques Mas M.L., Vilar Escrigas P, Varea Calderón V. Aumento del diagnóstico de esofagitis eosinofílica en nuestro medio. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62(4):333-9.
- Attwood S, Smyrck TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Digest Dis Sci*. 1993;38:109-19.
- Letrán Camacho A, Caballero Molina T, López Serrano C. Esófagitis eosinofílica: etiopatogenia e implicaciones clínicas. *Alergoaragón* 2007.
- Blanchard C, Wang N, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics and therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1054-9.
- Pavez C, Silva J, Díaz R. Esófagitis eosinofílica. A propósito de un caso clínico. *Gastr Latinoam*. 2006;17:73-8.
- Lucendo AJ, Carrión G, Navarro M, Martín S, Gómez S, Castillo P, Pascual JM, González P. Esófagitis eosinofílica del adulto, causa emergente de disfagia. Presentación de nueve casos. *Rev Esp Enferm Dig (Madr)*. 2005;97(4):235-9.
- Simon D, Marti h, Herr P, Simon HU, Braathen LR, Strauman A. Eosinophilic esophagitis is frequently associated with IgE mediated allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:363-8.
- Straumann A, Bauer M, Fischer B, Blaser K, Simon HU. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a T(H)2-type allergic inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:954-61.
- Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino-based formula. *Gastroenterology*. 1995;109:1503-12.
- Onbasi K, Sin AZ, Doganavsargil B, Onder GF, Bor S, Sebik F. Eosinophil infiltration of the esophageal mucosa in patients with pollen allergy during the season. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:1423-31.
- Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM, Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:796-7.
- Plaza-Martín AM, Jiménez-Feijoo R, Andaluz C, Giner-Muños MT, Martín-Mateos MA, Piquer-Gibert M, Sierra-Martínez JI. Polysensitization to aeroallergens and food in eosinophilic esophagitis in a pediatric population. *Allergol et Immunopathol*. 2007;35(1):35-7.
- Rothenberg ME, Mishra A, Collins MH, Puynam PE. Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001(6):891-4.
- Norvell JM, Venarske D, Hummell DS. Eosinophilic esophagitis: an allergist's approach. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98:207-15.
- Spergel JM, Beausoleil JL, Mascareñas M, Liacouras CA. The use of skin prick test and patch test to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:363-8.
- Van de rijn M, Mehlhop P, Judkins A, othenberg M, Luster A, Oettgen H. A murine model of allergic rhinitis: studies on the role of IgE in patogenesis and analysis of the eosinophil influx elicited by allergen and eotaxin. *J Allerg Clin Immunol*. 1998;102:65-74.
- Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME. An etiological role for aeroallergens and esinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest*. 2001;107:83-90.
- Straumann A, Rossi L, Simon HU, Heer P, Spichtin HP, Beglinger C. Fragility of the esophageal mucosa: A patognomonic endoscopic sign of primary eosinophilic esophagitis? *Gastrointest Endoscop*. 2003;57:407-12.
- Rothenberg ME, Mishra A, Collins MH, Putnam PE. Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:891-4.
- Aceves SS, Newbury RO, Dohil R, Bastian JF, Brodie DH. Esophageal remodeling in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Allergy*. 2007;119:206-12.
- Noel RJ, Putnam PE, Collins MH, Assa'ad AH, Guajardo JR, Jameson SC et al. Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:568-75.
- Aceves SS, Dobil R, Newbury R, Bastian JF. Topical viscous budesonida suspension for treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:705-6.
- Daikh BE, Ryan Ch, Schwartz R. Montelukast reduces peripheral blood eosinophilia or symptoms in a patient with eosinophilic gastroenteritis and esophageal stricture. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90:23-7.
- Gupta SK, Peters-Golden M, Fitzgerald JF, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Molleston JP, Corkins MR, Lim JR. Cysteinyl leukotriene levels in esophageal mucosal biopsies of children with eosinophilic inflammation: are they all the same? *Am J Gastroenterol*. 2006;10(5):1125-8.
- Stein ML, Collins MH, Villanueva JM et al. Anti-IL5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1312-9.
- Blanchard C, Mishra A, Saito-Akei H, Monk P, Anderson I, Rothenberg ME. Inhibition of human interleukin-13-induced respiratory and esophageal inflammation by anti-human-interleukin-13 antibody (CAT-354). *Clin Exp Allergy*. 2005;35:1096-103.



# Proctocolitis alérgica, enterocolitis inducida por alimento: mecanismos inmunes, diagnóstico y tratamiento

J. Boné, A. Claver e I. Guallar

Alergia Infantil. Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

## INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas, las distintas patologías de base alérgica han experimentado un crecimiento casi exponencial en los países industrializados. Las razones de este incremento no se conocen claramente aunque existen distintas hipótesis al respecto. Un ejemplo sería la teoría higienista que afirma que el exceso de la misma actúa como desencadenante para que un sistema inmunitario, falto de estímulos, defienda al organismo de agentes que *a priori* son inofensivos.

En el caso de la alergia alimentaria, los últimos estudios reflejan que en EE.UU., casi el 4 % de los adultos y el 8 % de los niños menores de 3 años presentan alergia a alimentos<sup>1,2</sup>, prevalencia mucho mayor que la encontrada 5 años antes por Sampson<sup>3,4</sup>. Además hay alimentos que aumentan su prevalencia de forma alarmante, como por ejemplo la alergia al cacahuete, que se ha duplicado en los últimos 5 años en Norteamérica<sup>5</sup>. El estudio de Alergológica 2005 recoge los datos referentes a la población española, concluyendo que, en nuestro país, casi uno de cada diez menores de cuatro años y el 2 % de los adultos sufre alguna reacción alérgica frente a proteínas alimentarias<sup>6</sup>.

Recientemente, la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) publicó un documento de posición revisando la nomenclatura de los procesos alérgicos. En él se proponen una serie de términos para poder ser utilizados independientemente del órgano diana y de la edad de los pacientes que sufren la patología alérgica. Está basada en los conocimientos que actualmente poseemos sobre los mecanismos que inician y median en las reacciones alérgicas<sup>7</sup> (fig. 1).

El término de alergia alimentaria hace referencia a la reacción inmunológica, mediada o no por IgE, que

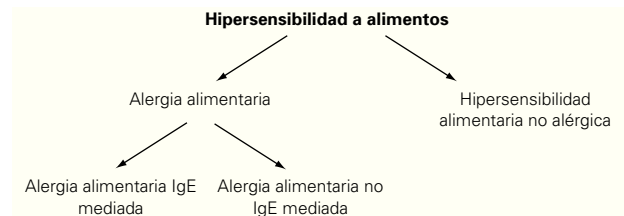


Figura 1.—EAACI. A revised nomenclature for allergy. Position paper.

aparece como respuesta a la ingestión de un determinado alimento. La alergia alimentaria representa una respuesta anormal del sistema inmune de la mucosa del aparato digestivo contra antígenos llegados por la vía oral.

Las manifestaciones de la alergia alimentaria pueden ir desde síntomas muy leves hasta cuadros graves de shock. Además, pueden afectarse varios órganos o sistemas, como la cavidad bucal, tracto digestivo, piel, aparato respiratorio y sistema cardiovascular. Entre las distintas manifestaciones que se pueden desencadenar como consecuencia de una reacción alérgica, se describen aquellas que afectan de forma exclusiva al sistema gastrointestinal<sup>8</sup>. Independientemente del mecanismo inmunológico implicado, los cuadros de hipersensibilidad gastrointestinal son bastante similares clínicamente, ya que se comparten muchos síntomas, pero suelen diferenciarse en cuanto al momento de inicio, gravedad y duración<sup>9</sup>.

En la mayor parte de las reacciones alérgicas a nivel del sistema digestivo, y desde un punto de vista patogénico, no está probada la naturaleza inmunológica de éstas, aunque se supone que pueden serlo. El único mecanismo claramente identificado implica a las reacciones de hipersensibilidad inmediata mediadas por anticuerpos IgE con activación de los mas-

tocitos o también denominadas reacciones tipo I. Las reacciones inmunológicas no IgE mediadas retardadas tipo IV se producen por un mecanismo celular de difícil demostración. Existen otras reacciones inmunológicas frente a alimentos que pueden involucrar varios mecanismos patogénicos IgE mediados y no IgE mediados<sup>10,11</sup>.

Podemos clasificarlas, desde un punto de vista patogénico, en tres grupos<sup>9,10</sup> (tabla I):

– *Reacciones IgE mediadas*: los síntomas aparecen minutos o incluso segundos después de ingerir el alimento responsable, y prácticamente siempre antes de las 2 horas. Los distintos cuadros que se describen van desde la hipersensibilidad gastrointestinal inmediata hasta el síndrome de alergia oral o la anafilaxia. El mecanismo patogénico está bien definido, son reacciones tipo I y los responsables son los anticuerpos IgE específicos en relación a un alimento concreto. Se pueden demostrar con facilidad mediante pruebas cutáneas de lectura inmediata y cuantificación en suero de los mismos.

– *Reacciones mixtas IgE/No IgE mediadas*: este grupo está constituido por los trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios: esofagitis, gastroenteritis (gastritis/enteritis) y colitis eosinofílicas. Aunque se desconoce con exactitud su mecanismo patogénico, varios datos apoyan la base alérgica de estos trastornos. La prevalencia de las mismas, en países industrializados, ha experimentado un incremento en las pasadas décadas equiparable al creciente desarrollo de cuadros alérgicos en la población occidental y, aproximadamente, el 81 % de estos pacientes afectados son atópicos. El diagnóstico se basa en la presencia de tres criterios: síntomas gastrointestinales, infiltrado eosinofílico en una o más zonas del tracto gastrointestinal y ausencia de otra causa de eosinofilia tisular. Presentan eosinofilia periférica en más de un 50 % de los casos.

– *Reacciones no IgE mediadas*: en los últimos años, el estudio de las alergias alimentarias no IgE mediadas toma una mayor relevancia y han sido el objeto de numerosos trabajos y publicaciones. Son patologías casi siempre transitorias, propias de la época de lactante, aunque no exclusivas de ésta, con síntomas a nivel gastrointestinal, que pueden tener una repercusión variable en el estado nutricional del paciente.

Es difícil estimar su prevalencia actual en la población infantil, pero algunos trabajos afirman que aproximadamente hasta un 60 % de los casos de alergia a las proteínas de leche de vaca (PLV) estarían producidos por mecanismos no IgE mediados<sup>1</sup>.

El periodo de latencia desde la ingesta hasta la aparición de los primeros síntomas, es mayor y el mecanismo inmunopatológico que las desencadena no está claramente definido, aunque se acepta que es un mecanismo celular. Las gastroenteropatías derivadas de esta reacción retardada o crónica, son la proctocolitis alérgica, la enterocolitis y la enteropatía por proteínas alimentarias.

Estos cuadros digestivos suelen iniciarse en los primeros seis meses de vida, con carácter progresivo y en general son de curso autolimitado, resolviéndose espontáneamente en torno a los 2 años de edad. El alimento más frecuentemente implicado es la leche y, en nuestro medio, también se han descrito casos relacionados con pescado, huevo y arroz, aunque podrían desencadenarse con cualquier proteína introducida en la dieta del lactante.

La proctocolitis cursa con sangre roja y moco mezclados con las heces, en niños sanos alimentados con lactancia materna o artificial, que remite con la retirada de las proteínas lácteas de la dieta materna o el uso de fórmulas especiales (con proteínas hidrolizadas o a base de aminoácidos). El mecanismo subyacente se desconoce, pero seguro que no se asocia a la IgE. Lo que sí se encuentra en el exa-

Tabla I

Clasificación de la hipersensibilidad alimentaria gastrointestinal

IgE	No IgE
<p>Hipersensibilidad inmediata GI Síndrome de alergia oral</p>	<p>Esofagitis alérgica eosinófila Gastritis alérgica eosinófila Gastroenterocolitis alérgica eosinófila</p> <p>Enterocolitis inducida por proteínas Proctocolitis inducida por proteínas Enteropatía inducida por proteínas Celiaquía</p>

men endoscópico es una colitis focal o difusa, con edema y erosiones. En la biopsia se objetiva infiltración de eosinófilos y ocasionalmente hiperplasia nodular linfoide.

La enterocolitis da lugar a un cuadro de vómitos incoercibles que pueden ir acompañados de diarrea, llevando al niño a un estado de deshidratación e hipotensión, incluso letargia y shock, que mejoran con fluidoterapia intravenosa. El cuadro desaparece al eliminar la proteína desencadenante de la dieta. Cuando la causa son las proteínas de la leche de vaca se utiliza como fórmula sustitutiva un hidrolizado y, en caso de no tolerancia, una fórmula elemental a base de aminoácidos. El mecanismo inmune responsable de la reacción es mediado por células T.

Van Sickle et al<sup>12</sup> observaron *in vitro* que, en niños afectados de síndrome de enterocolitis inducida por proteínas, la estimulación de células mononucleares de sangre periférica con el antígeno causal daba como resultado una mayor proliferación celular que en niños que presentaban las pruebas negativas. Una observación, que mirando retrospectivamente nos indica, que es una respuesta mediada inmunológicamente (alergia) en lugar de una intolerancia (hipersensibilidad alimentaria sin base inmunológica). Hoffman<sup>13</sup> también observó una respuesta proliferativa de linfocitos en niños afectados, aunque no con diferencias significativas con el grupo control. Aun con todo, las ramificaciones patofisiológicas y las implicaciones clínicas de estos hallazgos continúan sin aclarar. Algunos autores, como Heyman<sup>14</sup>, apuntan a una respuesta mediada por células T, que al liberar citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ ) alterarían la permeabilidad tisular. De esta manera se contribuiría a un mayor paso de antígeno (Ag) en la submucosa con la posterior activación de linfocitos Ag-específicos. También se ha encontrado, en pacientes con reacciones gastrointestinales inducidas por leche de vaca, mayores concentraciones de TNF- $\alpha$  en heces tras una prueba positiva con leche<sup>15</sup>. Chung et al<sup>16</sup> observan que existe una mayor presencia de TNF- $\alpha$  en niños afectados con atrofia de vellosidades, que en aquellos sin atrofia de vellosidades y que en el grupo control. Se sabe que la citoquina reguladora TGF- $\beta$ 1 actúa protegiendo la barrera epitelial del tracto gastrointestinal de la penetración de Ag extraños. También demuestran que existe una disminución de receptores para el TGF- $\beta$ 1 tipo 1 (pero no de tipo 2) en las biopsias duodenales de pacientes afectados de enterocolitis. Aun con todo, son necesarios más trabajos para clarificar las bases inmunológicas de estas enfermedades y, realmente, el déficit de la respuesta del TGF- $\beta$ 1 y la respuesta excesiva del TNF- $\alpha$  pueden ser unos factores importantes a tener en cuenta.

La enteropatía por proteínas alimentarias se caracteriza por síntomas de diarrea, vómitos y estancamiento ponderal crónicos. Al igual que los trastornos previamente descritos, está mediada por mecanismos de inmunidad celular que, en este caso, causan inflamación y daño en la pared del tracto digestivo, de carácter parcheado e inespecífico. En los niños no tratados aparecen cambios tisulares, con atrofia parcial moderada o intensa e infiltrado celular linfocitario intraepitelial moderado (pero no de eosinófilos). Hay un aumento de células CD4 + activadas en la lámina propia de la mucosa del intestino delgado y de células CD8 intraepiteliales<sup>3</sup>. Estos cambios tisulares conducen a una enteropatía pierde-proteínas y secundariamente aparecen hipoalbuminemia, hipocomplementemia, edemas, anemia y otros signos de desnutrición. Su incidencia parece haber disminuido en los últimos años. El alimento más comúnmente implicado es la leche de vaca aunque existen descritos cuadros con soja, huevo, pescado y cereales. La enteropatía asociada a leche de vaca suele resolverse hacia el año o 2 años de edad, aunque en algún caso persiste a lo largo de la infancia<sup>11,17</sup>.

La enfermedad celíaca (EC), sería la variante desencadenada por las proteínas del gluten (gliadinas, secalinas, hordeínas y, posiblemente, aveninas) que se da en individuos genéticamente predispuestos y que cursa con una atrofia severa de la mucosa del intestino delgado superior. Esta intolerancia es de carácter permanente y como consecuencia del daño en la mucosa intestinal se altera la absorción y utilización de nutrientes (principios inmediatos, sales y vitaminas) cuya repercusión clínica y funcional dependerá de la edad y situación fisiopatológica del paciente. Parece que factores como la ausencia de lactancia materna, la ingestión de dosis elevadas de gluten y la introducción temprana de los cereales en niños susceptibles, podrían ser factores de riesgo para su desarrollo. Las características clínicas de la EC varían dependiendo de la edad de presentación siendo más frecuentes los síntomas intestinales y el estancamiento ponderoestatural cuando el diagnóstico se realiza en los primeros años de vida. Sin embargo, cuando se desarrolla en momentos posteriores de la infancia, aparecen los síntomas extraintestinales como la talla baja, retraso puberal, anemia ferropénica, osteopenia, o enfermedades de base autoinmune asociadas a la celiaquía (tiroiditis, diabetes mellitus tipo I, etc.).

La mayoría de los modelos descritos sobre la patogenia de la EC la consideran una enfermedad inmunológica en la que concurren factores genéticos y ambientales, de modo que se requiere la combinación de ambos para que ésta se inicie. Se ha encontrado una fuerte asociación entre los genes que co-

difican para moléculas HLA de clase II y la EC, concretamente con la molécula heterodímera DQ2 (alelos DQA1\*0501 B1\*0201) presente en el 95 % de los pacientes.

La EC puede mantenerse clínicamente silente e incluso en situación de latencia, con mucosa intestinal inicialmente normal, consumiendo gluten, en algunos sujetos genéticamente predispuestos. La malignización es la complicación potencial más grave y viene determinada por la presencia mantenida de gluten en la dieta, incluso en pequeñas cantidades. Por tanto, una dieta estricta sin gluten constituye la piedra angular del tratamiento de la EC y debe ser recomendada durante toda la vida, tanto a los enfermos sintomáticos, como a los asintomáticos. El régimen estricto sin gluten, conduce a la desaparición de los síntomas clínicos y de la alteración funcional, así como a la normalización de la mucosa intestinal<sup>10</sup>.

## **MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES DE LA ALERGIA ALIMENTARIA NO IgE MEDIADA: PROCTOCOLITIS Y ENTEROCOLITIS**

### **Proctocolitis alérgica**

La proctocolitis alérgica fue descrita por primera vez por Rubin<sup>18</sup> en 1940 y posteriormente por Gryboski<sup>19,20</sup> en 1966 y 1967. Esta entidad, se caracteriza por cambios inflamatorios en colon y recto, secundarios a la reacción inmunitaria que se desencadena por la ingestión de proteínas extrañas. La prevalencia y la historia natural de la proctocolitis alérgica se desconoce realmente. Parece que su frecuencia está aumentando en nuestro medio, incluso en lactantes que están con lactancia materna exclusiva<sup>21</sup>.

El cuadro clínico se presenta en las primeras semanas o meses de vida (recién nacidos y lactantes de 2 a 8 semanas de edad, siendo habitualmente el rango entre 2 días y 3 meses, prácticamente siempre dentro de los primeros 6 meses de vida), la clínica es siempre digestiva, y consiste en sangrado rectal que, en la mayoría de los casos, se asocia a deposiciones diarreicas con mucosidad acompañante (diarrea mucosanguinolenta), aunque puede presentarse con heces normales o incluso de forma aislada. Se encuentran desde pequeñas motas de sangre roja mezcladas con las heces, hasta una presencia de sangre más abundante (rectorragia). Las deposiciones sanguinolentas pueden aumentar de forma progresiva, apareciendo sangre al comienzo de forma errática durante varios días y más adelante estar presente en la mayoría de las deposiciones, hasta la retirada del agente causal. No existe afectación del es-

tado general del niño, ni estancamiento o pérdida ponderal, el lactante tiene muy buen estado general y la palpación abdominal resulta anodina<sup>10,21,22</sup>.

La analítica sanguínea es normal en la mayoría de los lactantes, aunque podemos encontrar discretas alteraciones como anemia, hipoalbuminemia o eosinofilia periférica en casos aislados.

Varios alimentos se han asociado al desarrollo de la colitis alérgica (soja, pescado, huevo, trigo, etc.), pero es la leche de vaca la involucrada en casi todos los casos. Alrededor de un 60 % de los casos de proctocolitis se presentan en niños con lactancia materna<sup>23-26</sup>. El alérgeno desencadenante en éstos, son las proteínas de leche de vaca consumidas por la madre, y que se excretan con la leche materna tras la ingestión de productos lácteos y, por regla general, la proteína más alergénica suele ser la  $\beta$ -lactoglobulina<sup>27</sup>. El resto del porcentaje, son lactantes alimentados a base de fórmula con proteínas de leche de vaca o con fórmulas de soja. Odze<sup>28</sup> observa que hasta un 30 % de los pacientes son alérgicos a ambas proteínas: leche de vaca y de soja.

Los factores de riesgo para el desarrollo de colitis alérgica son inmadurez de la función inmunitaria, alteración de la permeabilidad intestinal y otros que activan el sistema inmunitario focal, como la susceptibilidad genética en conjunción con alimentos especialmente sensibilizantes (leche, huevo, pescado, frutos secos, soja).

Por desgracia, no existe ninguna prueba diagnóstica específica no invasiva, los métodos de laboratorio o bioquímicos no son lo suficientemente específicos y sensibles. La ecografía nos puede evidenciar un engrosamiento de la mucosa. Las pruebas cutáneas y los anticuerpos IgE específicos son negativos. El diagnóstico se basa fundamentalmente en la historia clínica detallada y la respuesta a la eliminación de proteínas sospechosas de la dieta (generalmente la leche de vaca), habiendo descartado previamente otras entidades, como la existencia de cuadro infeccioso, enterocolitis necrotizante, invaginación o fisura anal que pudiese justificar la clínica. La mayoría de los casos suelen ser, casi siempre, empíricamente diagnosticados y tratados. En estos niños se debería valorar la prueba de reexposición (prueba de provocación) para confirmar el diagnóstico. Xantacos<sup>29</sup> confirma la proctocolitis alérgica mediante endoscopia y biopsia sólo en el 64 % de lactantes sanos que consultaban por rectorragia. La rectosigmoidoscopia y biopsia no son necesarias de rutina, siempre que exista una buena respuesta a la retirada de la proteína en cuestión, aunque, en caso contrario, sería casi imprescindible al menos la endoscopia. Los hallazgos de la endoscopia se caracterizan por presentar una mucosa edematosa, eritematosa con posibles ero-

siones o ulceraciones superficiales, sangrado e hiperplasia nodular linfoide. Estas superficies afectadas (sobre todo zonas descendentes y sigma del colon) se alternan con otras sanas (lesión parcheada). En el estudio histológico obtenido por biopsia rectal, se encuentra un infiltrado de eosinófilos en todo el espesor de la mucosa y lámina propia (> 20 por campo de alta definición) y, en ocasiones, infrecuentes, abscesos crípticos<sup>24,26</sup>.

El tratamiento consiste en la retirada de las proteínas bajo sospecha, generalmente las proteínas de la leche de vaca. Si se trata de lactancia materna, y existe deseo de mantenerla, la supresión de la leche de vaca y derivados en la dieta materna produce una resolución gradual de los síntomas, en la mayoría de los pacientes. Aunque en algún caso aislado se precisa también una dieta de exclusión de soja y huevo. Cuando el cuadro no comienza a remitir en las primeras 48-72 horas se debe valorar el empleo de un hidrolizado de proteínas y, si a pesar de estas medidas, persiste el problema, se recomendará el uso de una fórmula elemental a base de aminoácidos. En los lactantes alimentados con lactancia artificial, se optará por la introducción de una fórmula especial, siendo de elección una fórmula hidrolizada (es importante recordar que el 30 % de los casos que presentan reacción a las proteínas de la leche de vaca también lo harán frente a las proteínas de la soja) y en aquellos que presenten evolución desfavorable se administrará una fórmula elemental (aminoácidos).

Estas medidas de tratamiento son sólo temporales ya que debemos recordar que la proctocolitis es una patología benigna y autolimitada en la que al año de edad los lactantes son capaces de tolerar una dieta libre, y el pronóstico a largo plazo es excelente (tabla II)<sup>30</sup>.

**Tabla II**

**Principales características de la proctocolitis alérgica**

- Suele aparecer dentro de los primeros 6 meses de vida
- Encontramos estrias de sangre en heces sueltas ± diarrea en lactantes con buen estado general
- Habitualmente aparece en niños en lactancia materna o con fórmula: leche de vaca o de soja
- El diagnóstico es por historia clínica (las pruebas cutáneas y las IgE específicas son negativas)
- El tratamiento consiste en eliminar la proteína, desapareciendo los síntomas en 48-72 horas
- La tolerancia del alérgeno se produce generalmente al año de edad

Fuente: Maloney J, Nowak-Wegrzyn A. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18:360-67.

## ENTEROCOLITIS POR PROTEÍNAS ALIMENTARIAS

El síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias suele iniciarse en el primer semestre de vida. Se manifiesta generalmente por un cuadro de diarrea, siendo la clínica más frecuente, con características diversas, desde heces blandas y abundantes hasta diarrea líquida y explosiva. Algunos pacientes pueden presentar un cuadro muy intenso de vómitos y diarreas, que aparece a las 2-3 horas de la ingesta, y que en los casos más graves, conduce a deshidratación, hipotensión arterial y estado de letargia (15-20 %) o incluso shock<sup>31</sup>. La participación cólica daría lugar al hallazgo de sangre en heces. Los lactantes pueden presentar también irritabilidad y distensión abdominal, de una forma inespecífica o una curva ponderal plana. Podemos encontrar signos de malabsorción y detención de la curva de crecimiento<sup>10,23</sup>.

Los síntomas que se observan en los lactantes con enterocolitis inducida por proteínas parecen similares, pero más graves que los observados en la enteropatía por proteínas. Como ambos intestinos (delgado y grueso) suelen estar afectados, se utiliza el término enterocolitis. Siempre habrá que descartar otras causas de enterocolitis no alérgicas (infecciosa, enterocolitis neonatal)<sup>21</sup>.

El alimento más frecuentemente implicado es la leche de vaca. En estos casos, los síntomas aparecen los primeros meses de vida y por regla general de una forma progresiva. La lactancia materna parece un factor protector para el desarrollo de enterocolitis por proteínas alimentarias. Hasta el momento, no se ha publicado ningún caso durante el periodo en que el lactante se alimenta exclusivamente con leche materna, apareciendo el cuadro agudo al introducir la leche de vaca en la dieta. Sin embargo, cuando reciben lactancia artificial desde los primeros días de vida, los síntomas aparecen de un modo más larvado, afectando al desarrollo ponderoestatural del niño que presentará hipoalbuminemia, junto con los vómitos y diarrea característicos del cuadro.

Además de la leche de vaca, se han descrito casos de enterocolitis relacionados con proteínas de la soja y con alimentos sólidos, como huevo, legumbres, avena, arroz, cebada, patata, calabacín, pescado, pollo y pavo. En ocasiones los pacientes presentan reactividad a más de un alimento, de forma concomitante<sup>32-34</sup>.

El diagnóstico del síndrome de enterocolitis por proteínas alimentarias se basa en la historia clínica y la respuesta a la retirada del alérgeno. Los hallazgos endoscópicos y las biopsias intestinales realizadas en algunas series de pacientes se han descrito como de



alteraciones histológicas inespecíficas. En el colon aparecen abscesos crípticos y un infiltrado celular inflamatorio difuso con células plasmáticas. En el intestino delgado edema de pared, inflamación aguda y atrofia leve de las vellosidades. En algunos casos se puede encontrar una gastritis erosiva focal y esofagitis, con importante eosinofilia y mayor atrofia de vellosidades<sup>35,36</sup>.

La analítica sanguínea puede mostrar neutrofilia, sin otras alteraciones características, pero que junto con el decaimiento y la letargia nos pueden hacer sospechar sobre el inicio de una posible sepsis. En los casos más graves, se describen hiponatremia, acidosis e incluso metahemoglobinemia. Ésta última se relaciona con el incremento en la oxidación del grupo hemo, a causa del aumento de nitritos en el intestino, secundario a una menor actividad de la catalasa durante el proceso inflamatorio<sup>37</sup>. Las heces pueden presentar sangre o cuerpos reductores positivos. Las pruebas cutáneas y los anticuerpos IgE específicos son típicamente negativos<sup>34</sup>, y en aquellos que resultan positivos (un pequeño porcentaje), puede implicar una menor probabilidad de desarrollar tolerancia<sup>38</sup>.

La confirmación diagnóstica se basa en la remisión del cuadro al retirar el alimento desencadenante y la reaparición de los síntomas tras la prueba de reexposición oral, realizada siempre en ámbito hospitalario, bajo supervisión médica y, en casos graves, con una vía intravenosa ya preparada.

Como tratamiento se recomendará un hidrolizado de proteínas con el que evolucionan bien prácticamente todos los lactantes. Debemos recordar que el 50 % de los casos que reaccionan con PLV también presentarán síntomas frente a las proteínas de soja,

**Tabla III**

**Principales características del síndrome de enterocolitis inducida por alimentos**

- Suele aparecer en niños lactados con fórmula, no se han encontrado con lactancia materna
- Tras exposición de forma rápida (aguda) aparecen vómitos intensos (a las 2-3 horas) y diarrea produciendo una deshidratación importante y letargia (15-20 %)
- Fallo de medro con hipoalbuminemia cuando se expone de forma lenta (crónica)
- Desaparición de la sintomatología al retirar el alimento causal
- Las pruebas cutáneas y las IgE específicas son negativas
- Tratamiento de las reacciones agudas con hidratación IV profusa
- Reintroducción del alimento sospechoso bajo la supervisión de un especialista y con vía IV
- Normalmente desaparece la reactividad con la edad

Fuente: Maloney J, Nowak-Wegrzyn A. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:360-7.

por lo que directamente y de elección recomendaremos hidrolizados. En aquellos lactantes en que no observemos mejoría y que también reaccionen con hidrolizados, aconsejaremos una fórmula elemental a base de aminoácidos<sup>39</sup>.

El tratamiento del proceso agudo consiste en la administración de fluidos intravenosos. Los corticoides pueden contribuir a frenar la respuesta inmune celular que parece implicada en este proceso y se consideran útiles cuando hay historia de reacción muy grave. Excepcionalmente se precisa la administración concomitante de adrenalina o antihistamínicos ante la posibilidad de alergia IgE mediada concomitante o de reacciones cardiovasculares graves.

Es importante la educación del paciente y su entorno familiar acerca de las medidas preventivas para evitar los alimentos en cuestión y la conducta a seguir en caso de ingestión accidental.

Si el cuadro se desencadena por las proteínas de la leche suele resolverse en torno al año de vida y en el caso de otros alimentos como pescado, pollo o arroz puede persistir durante la infancia.

Los niños adquieren la tolerancia al alimento que produce la sintomatología con la edad, la mayoría hacia los 2 o 3 años, aunque un pequeño grupo pueden mantener su hipersensibilidad durante toda su infancia<sup>40</sup>. La reintroducción del alimento debe realizarse en el centro hospitalario, con vía venosa y fluidoterapia preparada para comenzar el tratamiento en caso de reactividad clínica (tabla III).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz-Furlong A, Sampson HA, Sicherer SH. Prevalence of self-reported seafood allergy in U.S. (abstract). *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(suppl):S100.
2. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the 3 years of life. *Pediatrics.* 1987;79:683-8.
3. Sampson HA. Food Allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:717-28.
4. Sampson HA. Food Allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:981-99.
5. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:1203-7.
6. *Alergológica 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005.* Madrid: Luzán SA, 2006.
7. Johansson SGO, Hourihane JO'B, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wüthrich B. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001;56:813-24.
8. Bischoff S, Crowe SE. Gastrointestinal food allergy: New insights into pathophysiology and clinical perspectives. *Gastroenterology.* 2005;128:1089-113.



9. Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: Classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30:S87-94.
10. Martín-Estaban M, Polanco I. Enfermedades alérgicas inducidas por alimentos no exclusivamente mediadas por IgE. *Alergol Inmunol Clin.* 2001;16 (Extraordinario Núm 2):79-94.
11. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:805-19.
12. Van Sickle GJ, Powell GK, McDonald PJ, Goldblum RM. Milk and soy protein induced enterocolitis: evidence for lymphocyte sensitization to specific food proteins. *Gastroenterology.* 1985;88:1915-21.
13. Hoffman KM, Ho DG, Sampson HA. Evaluation of the usefulness of lymphocyte proliferation assays in the diagnosis of allergy to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99:360-6.
14. Heyman M, Darmon N, Dupont C, Dugas B, Hirribaren A, Blanton MA, et al. Mononuclear cells from infants allergic to cow's milk secrete tumor necrosis factor alpha, altering intestinal function. *Gastroenterology.* 1994;106:1514-23.
15. Benlounes N, Candal C, Matarazzo P, Dupont C, Heyman M. The time-course of milk antigen-induced TNF-alpha secretion differs according to the clinical symptoms in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:863-9.
16. Chung HL, Hwang JB, Park JJ, Kim SG. Expression of transforming growth factor  $\beta$ 1, transforming growth factor type I and II receptors, and TNF- $\alpha$  in the mucosa of the small intestine in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:150-4.
17. Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30:S61-6.
18. Rubin M. Allergic intestinal bleeding in the newborn. *Amer J Med Sci.* 1940;200:385.
19. Gryboski JD, Burkle F, Hillman R. Milk induced colitis in an infant. *Pediatrics.* 1966;38:299-306.
20. Gryboski JD. Gastrointestinal milk allergy in infants. *Pediatrics.* 1967;40:354-62.
21. Armisen A, Sancho B, Almaraz E, Prieto G, Polanco I. Colitis inducida por alérgeno alimentario. Presentación de 20 casos. *An Esp Pediatr.* 1996;44:21-4.
22. Sicherer SH. Enterocolitis, proctocolitis, and enteropathy. In: Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, Szefer SJ, eds. *Pediatric Allergy: Principles and practice.* St Louis, MO: Mosby; 2003. p. 510-7.
23. Maloney J, Nowak-Wegrzyn A. Educational clinical case series for pediatric allergy and immunology: Allergic proctocolitis, food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing gastroenteropathy as manifestations of non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:360-7.
24. Pumberger W, Pomberger G, Geissler W. Proctocolitis in breast fed infants: a contribution to differential diagnosis of hematochesia in early childhood. *Postgrad Med J.* 2001;77:252-4.
25. Machida HM, Catto-Smith AG, Gall DG, Trevenen C, Scott RB. Allergic colitis in infancy: clinical and pathologic aspects. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994;19:22-6.
26. Sierra C, Blasco J, Olivares L, Barco A, Del Río L. Colitis alérgica en lactantes exclusivamente amamantados al pecho. *An Pediatr.* 2006;64:58-61.
27. Kilshaw PJ, Cant AJ. The passage of maternal dietary proteins into human breast milk. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1984;75:8-15.
28. Odze RD, Wershil BK, Leichtner AM, et al. Allergic colitis in infants. *J Pediatr.* 1995;126:163-70.
29. Xantacos SA, Schwimmer JB, Melón-Aldana H, Rothenberg ME, Witte DP, Cohen MB. *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* 2005;41:16-22.
30. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* 2000;30:S58-S60.
31. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr.* 1998;133:214-9.
32. Vitoria JC, Camarero C, Sojo A, Ruiz A, Rodríguez-Soriano J. Enteropathy related to fish, rice and chicken. *Arch Dis Child.* 1982;57:44-8.
33. Cavataio F, Carroccio A, Montalto G, Iacono G. Isolated rice intolerance: clinical and immunological findings in four infants. *J Pediatr.* 1996;128:558-60.
34. García-Careaga M, Kerner Jr JA. Gastrointestinal manifestations of food allergies in pediatric patients. *Nutr Clin Practice.* 2005;20:526-35.
35. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics.* 2003;111:829-35.
36. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Clinical perspectives. *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* 2000;30:1.
37. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:149-56.
38. Murray KF, Christie DL. Dietary protein intolerance in infants with transient methemoglobinemia and diarrhea. *J Pediatr.* 1993;122:90-2.
39. Vanderhoof JA, Murray ND, Kaufman SS, et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: An underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. *J Pediatr.* 1997;131:741-4.
40. Sicherer SH. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy I childhood. *Pediatrics.* 2003;111:1609-16.