



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



EDITORIAL

Diagnosticando la esofagitis eosinofílica: chisporroteo y siseo de citocinas a la mexicana[☆]



Diagnosing eosinophilic esophagitis: cytokine sizzle and fizzle - Mexican style

Puede ser un reto distinguir la esofagitis eosinofílica (EE) de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en algunos pacientes. Tomado en sentido literal, esto puede parecer sorprendente, considerando lo diferente que son las etiologías de ambas enfermedades. La EE es una enfermedad alérgica inmunomediada, mientras que la ERGE es una condición que se desarrolla cuando el reflujo del contenido gástrico causa síntomas y/o complicaciones problemáticos. El problema es que la ERGE y la EE comparten algunos de los mismos síntomas problemáticos y/o complicaciones, incluyendo disfagia, acidez, dolor torácico y estenosis. Ambos trastornos también tienen en común un número de rasgos histológicos, como la infiltración eosinofílica, la hiperplasia de células basales y los espacios intercelulares dilatados en el epitelio escamoso esofágico¹. Inicialmente, nosotros los gastroenterólogos pensábamos poder distinguir estas enfermedades a través de la respuesta del paciente a un ensayo con inhibidores de la bomba de protones (IBP). Ya que la inhibición de la secreción de ácido gástrico era el único efecto ampliamente reconocido de los IBP, razonamos que únicamente un trastorno ácido-péptico como la ERGE podría responder a esos medicamentos. Y esta línea de razonamiento parecía buena, hasta que reconocimos una condición llamada «eosinofilia esofágica respondedora a IBP» (EE-rIBP)². Los pacientes con EE-rIBP tienen eosinofilia esofágica con síntomas e histología típicos de la EE, no presentan evidencia de ERGE por endoscopia o por monitorización de pH, y aun así muestran una respuesta clínica e histológica a los IBP³. Esta condición no es poco común, ya que aproximadamente un 30 a 50% de los pacientes con eosinofilia

esofágica sintomática responden a los IBP⁴. Estudios moleculares recientes sobre la expresión genética utilizando un microensayo de ARN para 59 genes tipo alérgico de la EE en las biopsias esofágicas han mostrado patrones de expresión similares en los pacientes con EE y EE-rIBP, indicando que la EE-rIBP es una condición dentro del mismo espectro de enfermedad que la EE⁵.

Algunos investigadores han propuesto una estrategia de modelado predictivo basada en 9 factores (clínicos, endoscópicos e histopatológicos) que pueden distinguir la EE de la ERGE con alta fiabilidad⁶. Sin embargo, es probable que los médicos encuentren dicho modelo demasiado engorroso para el uso regular en la práctica clínica. Otros investigadores han desarrollado un puntaje de referencia endoscópico para la EE, conocido por sus siglas en inglés como EREFS, el cual muestra buena concordancia inter e intraobservador en el reporte de hallazgos endoscópicos^{7,8}. Recientemente, los clínicos han recomendado el EREFS para estandarizar el reporte de los hallazgos endoscópicos en la EE⁹.

En esta edición de la REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO, Soto-Solís et al. reportan hallazgos clínicos y endoscópicos de la serie de casos mexicana más grande de pacientes con EE. Los pacientes diagnosticados con EE en una unidad médica privada en la Ciudad de México y en un hospital universitario en Veracruz fueron colocados en un registro documentando su historia clínica y síntomas, hallazgos endoscópicos, anomalías histopatológicas, y respuesta a los tratamientos (IBP, esteroides, dieta). Utilizando un subconjunto de estos pacientes registrados con EE bien caracterizada (9 en total), los investigadores llevaron a cabo un estudio de casos y controles en el cual los pacientes con EE (casos) fueron relacionados por edad y sexo con pacientes con ERGE (controles). Los casos y los controles se compararon en cuanto a historia de asma, síntomas de impactación alimentaria, disfagia y dolor torácico de acuerdo con la escala de Straumann¹⁰, el cuestionario ERGE

[☆] Véase contenido relacionado en DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.07.002>, Soto-Solís R, et al. Cómo mejorar el diagnóstico de esofagitis eosinofílica: experiencia de una serie de casos en México. Rev Gastroenterol Méx. 2017;82(1):5-12.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.10.001>

0375-0906/Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Asociación Mexicana de Gastroenterología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

de Carlsson-Dent y hallazgos endoscópicos. El objetivo fue identificar elementos predictivos que podrían ser utilizados para diferenciar a la EE de la ERGE.

Los investigadores encontraron que los historiales de asma e impactación alimentaria eran significativamente más comunes en los pacientes con EE que en aquellos con ERGE. No hubo diferencia significativa entre los pacientes con EE y ERGE en el puntaje de respuesta al cuestionario Carlsson-Dent. Endoscopistas expertos (4 en total) evaluaron las fotografías endoscópicas de casos y controles de manera ciega. Los endoscopistas identificaron correctamente el 53% de las imágenes de pacientes con EE e identificaron de manera incorrecta el 8% de las imágenes de los pacientes con ERGE como hallazgos de EE. Después de la revisión de imágenes endoscópicas de referencia de hallazgos de EE, los endoscopistas entonces reevaluaron las mismas imágenes de manera ciega. Después de esta revisión, la tasa de identificación de pacientes con EE basada en los hallazgos endoscópicos incrementó (al 100%), pero también aumentó la tasa de identificaciones falso positivo (28%) de EE en los pacientes con ERGE. Los valores kappa (K) para la concordancia interobservador entre los endoscopistas varió de 0.16-0.32 en la revisión inicial, e incrementó a 0.6-0.82 en la segunda revisión. Dos patólogos del estudio que fueron cegados al diagnóstico evaluaron las muestras de las biopsias esofágicas tomadas del esófago medio y distal. La concordancia para el diagnóstico histológico de la EE fue del 88% con un valor K de 0.6. Los autores concluyeron que los datos clínicos analizados fueron insuficientes para distinguir a la EE de la ERGE. Sin embargo, ellos proponen que una entrevista al paciente dirigida con enfoque sobre un historial de asma e impactación alimentaria podría incrementar la sospecha del endoscopista en relación con el diagnóstico de la EE. Con esta sospecha en mente, los hallazgos endoscópicos sutiles de la EE que de otra manera serían posiblemente ignorados podrían entonces reconocerse, resultando en la realización de la biopsia del tercio medio del esófago para ayudar en el diagnóstico de la EE.

Este reporte sobre la experiencia mexicana de la dificultad de distinguir la EE de la ERGE basado en síntomas sigue la misma línea que los reportes de los Estados Unidos, lo cual genera la siguiente pregunta: «¿Por qué es tan difícil diferenciar 2 condiciones esofágicas que parecen surgir de 2 causas tan diferentes?». Yo propongo que esta distinción puede ser difícil debido a que ambas condiciones surgen de procesos mediados por citocinas y son las citocinas y su inflamación resultante las que son responsables de los síntomas y complicaciones clínicas.

La EE es un trastorno alérgico en el cual un alérgeno alimentario activa al sistema inmunitario que causa a las células T vírgenes CD4-positivo diferenciarse a células T colaboradoras 2 (Th2) que producen citocinas Th2, como la interleucina (IL)-5, IL-4 e IL-13. La IL-5 activa los eosinófilos que residen en la médula ósea. Mientras tanto, las células Th2 circundantes, los mastocitos y los eosinófilos mismos liberan otras citocinas proinflamatorias, como la IL-13 e IL-4, las cuales estimulan la producción de la citocina eotaxin-3 por las células epiteliales esofágicas. La eotaxin-3 es un quimioatrayente potente para los eosinófilos activados, haciendo que se concentren en el esófago. Finalmente, los productos de degranulación liberados por los eosinófilos contribuyen a la lesión epitelial. Por lo que la EE resulta

de una lesión mediada por citocinas inducida por el sistema inmunitario. De hecho, mi grupo ha mostrado que los IBP pueden bloquear la producción esofágica de eotaxin-3 estimulada por las citocinas Th2, lo cual podría explicar la respuesta a IBP de los pacientes con EE-rIBP¹¹. Además, hay información reciente que indica que la esofagitis por reflujo es principalmente una enfermedad mediada por citocinas también.

Tradicionalmente, se asumía que la esofagitis por reflujo se desarrollaba cuando las células en la capa de la superficie del epitelio escamoso del esófago sucumben a los efectos químicos cáusticos del reflujo de ácido gástrico y la pepsina¹². Se pensaba que esta muerte cáustica de células superficiales atraía granulocitos (neutrófilos y eosinófilos) y estimulaba la proliferación de células basales para reemplazar las células superficiales perdidas^{13,14}. Sin embargo, nuestros estudios en un modelo en ratas mostraron que la esofagitis por reflujo comenzó con la infiltración de linfocitos T (no granulocitos) en la submucosa esofágica (no la superficie del epitelio), y con hiperplasia de células basales que precedió a la pérdida de células superficiales. Además, mostramos que una solución de sales biliares ácidas causaron que las células epiteliales esofágicas en cultivo secretaran citocinas proinflamatorias y proliferativas¹⁵. Basado en esos hallazgos, propusimos un nuevo concepto para la patogénesis de la esofagitis por reflujo, en el cual el reflujo de jugo gástrico no mata a las células epiteliales esofágicas directamente, sino más bien las estimula para secretar citocinas que inducen cambios proliferativos y atraen a los linfocitos T y otras células inflamatorias que terminan dañando la mucosa. Recientemente, reportamos los resultados de un estudio clínico sobre pacientes con ERGE que puso a prueba nuestra nueva hipótesis en cuanto a la patogénesis de la esofagitis por reflujo. En los pacientes con esofagitis por reflujo curada por IBP, indujimos una esofagitis aguda interrumpiendo la terapia con IBP¹⁶. Así como en nuestro modelo en ratas, encontramos que la esofagitis por reflujo «aguda» en humanos comenzó con la inflamación predominante por linfocitos T y con el desarrollo de hiperplasia de las células basales antes de la pérdida de células superficiales¹⁶. Similar a la patogénesis de la EE, la esofagitis por reflujo también parece resultar de una lesión mediada por citocinas, un concepto alternativo para su patogénesis.

Entonces la pregunta se convierte en «¿Pueden los síntomas relacionados a la disfunción esofágica (disfagia, acidez, y dolor torácico) resultar de una lesión mediada por citocinas?». El esófago es inervado por vías vagales y espinales, y los sensores aferentes en ambas vías inervan los músculos longitudinales y circulares, así como la mucosa¹⁷. Algunas de estas neuronas sensoriales esofágicas expresan canal 3 iónico sensible al ácido (ASIC3), receptor de potencial transitorio V1 (TRPV1) y receptor de potencial transitorio A1 (TRPA1). Estas neuronas son nocisensores que pueden activarse por ácido y mediadores inflamatorios involucrados en la generación de síntomas de acidez¹⁸⁻²². En un modelo de EE en cobayas para EE, la infiltración del esófago con eosinófilos y mastocitos incrementó las sensibilidades de los aferentes sensoriales vagales esofágicos que expresan TRPA1 y TRPV1 a varios desencadenantes, incluyendo la exposición al ácido²². Además, se ha mostrado que la IL-13 puede aumentar la expresión de TRPV1

en las células bronquiales en ciertos modelos de asma en ratones²³. También, Rieder et al. demostraron que las citocinas liberadas por biopsias de la mucosa esofágica de pacientes con esofagitis por reflujo causaron una disminución significativa en la contractilidad del músculo circular esofágico de gato en respuesta a la estimulación eléctrica (es decir, neural)²⁴. Además, este mismo grupo encontró una disminución significativa en la contractilidad del músculo circular esofágico de gato inducida por citocinas relacionadas con la EE y productos de degranulación eosinófilica²⁵. En cuanto al estudio realizado por Soto-Solís et al., es intrigante especular que los síntomas clínicos no se distinguieron entre la EE y la ERGE, ya que esos síntomas resultaron de un mecanismo común de lesión mediada por citocinas que dejó al esófago hipersensible al ácido y a mediadores inflamatorios. Tanto en la EE como en la ERGE, el epitelio puede «chisporrotear» con las células inflamatorias llamadas por citocinas proinflamatorias, mientras que el músculo esofágico «sisea» en respuesta a esas mismas moléculas.

El estudio por Soto-Solís et al.²⁶ provee más evidencia confirmando el hecho de que el reporte de síntomas dentro del marco clínico es inadecuado para la distinción entre la EE y la ERGE. Sin embargo, si el diagnóstico de la EE es considerado por el endoscopista, puede que reconozca los hallazgos endoscópicos sutiles delineados en la EREFS, y en cambio, hacer biopsia del esófago para mejorar la precisión del diagnóstico para la EE. La aclaración de los mecanismos fundamentales subyacentes a las enfermedades esofágicas mediadas por citocinas es requerida para desarrollar un criterio de diagnóstico basado en la patogénesis, en lugar del abordaje fallado de hoy para la distinción entre la EE y ERGE de «si responde a IBP, entonces debe ser ERGE». Enfocándonos en la patogénesis subyacente de estas 2 condiciones esofágicas mediadas por citocinas podría mejorar la precisión del diagnóstico, evitando a los médicos tanto quemarse con el chisporroteo como fatigarse con el siseo de las citocinas.

Conflicto de intereses

No tengo ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

La autora desea agradecer al Dr. Stuart Spechler, por su revisión atenta de este artículo.

Referencias

- Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2008;135, 1392-1413, 1413.e1-5.
- Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9: 110-7.
- Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:3-20, e6; quiz 21-2.
- Cheng E, Souza RF, Spechler SJ. Eosinophilic esophagitis: Interactions with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43:243-56.
- Wen T, Dellon ES, Moawad FJ, et al. Transcriptome analysis of proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia reveals proton pump inhibitor-reversible allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135, 187-197.e4.
- Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, et al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:1305-13 [quiz 1261].
- Hirano I, Moy N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: Validation of a novel classification and grading system. *Gut*. 2013;62:489-95.
- Van Rhijn BD, Warners MJ, Curvers WL, et al. Evaluating the endoscopic reference score for eosinophilic esophagitis: Moderate to substantial intra- and interobserver reliability. *Endoscopy*. 2014;46:1049-55.
- Dellon ES. Do you see what I see? Towards standardized reporting of endoscopic findings in eosinophilic esophagitis. *Endoscopy*. 2014;46:1043-5.
- Straumann A, Spichtin HP, Grize L, et al. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: A follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology*. 2003;125:1660-9.
- Cheng E, Zhang X, Huo X, et al. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. *Gut*. 2013;62:824-32.
- Winkelstein A. Peptic esophagitis: A new clinical entity. *JAMA*. 1935;104:906-9.
- Ismail-Beigi F, Horton PF, Pope CE 2nd. Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroenterology*. 1970;58:163-74.
- Frierson HF Jr. Histology in the diagnosis of reflux esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 1990;19:631-44.
- Souza RF, Huo X, Mittal V, et al. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. *Gastroenterology*. 2009;137:1776-84.
- Dunbar KB, Agoston AT, Odze RD, et al. Association of acute gastroesophageal reflux disease with esophageal histologic changes. *JAMA*. 2016;315:2104-12.
- Sengupta JN. An overview of esophageal sensory receptors. *Am J Med*. 2000;108 Suppl 4a:87s-9s.
- Bhat YM, Bielefeldt K. Capsaicin receptor (TRPV1) and non-erosive reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:263-70.
- Matthews PJ, Aziz Q, Facer P, et al. Increased capsaicin receptor TRPV1 nerve fibres in the inflamed human oesophagus. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:897-902.
- Holzer P. Acid sensing by visceral afferent neurones. *Acta Physiol (Oxf)*. 2011;201:63-75.
- Hu Y, Liu Z, Yu X, et al. Increased acid responsiveness in vagal sensory neurons in a guinea pig model of eosinophilic esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;307:G149-57.
- Liu Z, Hu Y, Yu X, et al. Allergen challenge sensitizes TRPA1 in vagal sensory neurons and afferent C-fiber subtypes in guinea pig esophagus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;308:G482-8.
- Rehman R, Bhat YA, Panda L, et al. TRPV1 inhibition attenuates IL-13 mediated asthma features in mice by reducing airway epithelial injury. *Int Immunopharmacol*. 2013;15:597-605.
- Rieder F, Cheng L, Harnett KM, et al. Gastroesophageal reflux disease-associated esophagitis induces endogenous cytokine production leading to motor abnormalities. *Gastroenterology*. 2007;132:154-65.
- Rieder F, Nonevski I, Ma J, et al. T-helper 2 cytokines, transforming growth factor beta1, and eosinophil products induce

- fibrogenesis and alter muscle motility in patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2014;146, 1266-77.e1-9.
26. Soto-Solís R, Santana-de Anda K, González-Uribe N, et al. Cómo mejorar el diagnóstico de esofagitis eosinofílica: experiencia de una serie de casos en México. *Rev Gastroenterol Mex*. 2016;82:5-12.

R.F. Souza^{a,b,*}

^a Centro de Enfermedades Esofágicas, Departamento de Medicina, Sistema de Salud VA North Texas, Dallas, Texas, Estados Unidos

^b Centro Médico del Suroeste, Universidad de Texas, Dallas, Texas, Estados Unidos

* Department of Gastroenterology and Hepatology (111B1), Dallas VA Medical Center, 4500 South Lancaster Road, Dallas, Texas 75216, Estados Unidos.
Teléfono: 214 857-0301;
fax: +214 857-0328.

Correo electrónico: rhonda.souza@verizon.net