

Esofagitis eosinofílica

Esofagitis eosinofilikoa

A. Sojo Aguirre

Hospital de Cruces. Bilbao

INTRODUCCIÓN

El aumento en el número de eosinófilos infiltrando la pared del esófago puede observarse en diferentes situaciones clínicas habiéndose relacionado sobre todo con el reflujo gastroesofágico (RGE), pero en los últimos años aparece el término de esofagitis eosinofílica (EEo), que se puede definir como un proceso inflamatorio crónico del esófago con marcada infiltración de eosinófilos en la mucosa.

Aunque el término se utiliza por primera vez en 1978⁽¹⁾, no es hasta 1993 cuando se habla del cuadro como una entidad bien diferenciada⁽²⁾ y es aún más recientemente cuando se asiste a un importante crecimiento que hace que sea considerada una enfermedad emergente en el momento actual.

Característicamente, consiste en una entidad clinicopatológica con denso infiltrado eosinofílico de la pared esofágica que cursa con clínica similar al RGE pero con mala respuesta al tratamiento anti-reflujo y que se asocia con frecuencia a fenómenos alérgicos de diferente naturaleza.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque no se conoce bien su incidencia y prevalencia, sí es destacable que en los últimos años se está asistiendo a un notable aumento de su diagnóstico que, en gran parte, se debe a su mejor conocimiento.

Puede presentarse en todas las etnias aunque parece más frecuente en la raza blanca⁽³⁾ y aun, cuando la mayoría de los estudios son de EEUU, se han publicado casos en países de todos los continentes excepto África⁽⁴⁾. Es más frecuente en varones (aproximadamente, un 75%) y se ha descrito más extensamente en la infancia donde la edad media al diagnóstico se sitúa sobre los 10 años. En el adulto, se sitúa sobre los 30 años⁽⁵⁻⁷⁾.

Se ha sugerido que un 3,4% de los pacientes pediátricos catalogados de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y un 6,8% de los catalogados de esofagitis en realidad tienen una EEo^(8,9) y que un 20% de los niños con disfagia en general y un 50% de los que tenían una disfagia no explicada podrían tener una EEo⁽¹⁰⁾. También ha sido descrito que niños con síntomas de ERGE no respondedores al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones tienen una alta prevalencia (68-94%) de EEo^(11,12). En adultos, los datos son menos conocidos pero es de señalar que en los últimos años han aumentado considerablemente las comunicaciones en la literatura⁽¹³⁾.

Estudios más recientes estiman una prevalencia de 4,3/100.000 en niños y 2,5/100.000 en adultos en unas poblaciones de EEUU^(4,14) y uno de ellos⁽⁴⁾ refiere que la prevalencia se ha incrementado del 9,91 al 42,96/100.000 en un período de seguimiento de 4 años. Algo similar ocurre en otra serie europea⁽¹⁵⁾ donde se encuentra un aumento del 2 al 27/100.000 en el curso de 16 años. En otro estudio realizado en Australia⁽¹⁶⁾ se refiere que la prevalencia ha aumentado en la década 1995-2004 del 0,05 al 0,89 /10.000.

Aparece más frecuentemente en países industrializados, lo que en parte apoyaría una probable base alérgica, en los que se estima una frecuencia aproximada de 13,5 y 32,3%, respectivamente, de enfermedades atópicas y sensibilización a aeroalergenos⁽¹⁷⁾ y una concomitancia de estos problemas con la EEo en el 68 y 77%, respectivamente⁽¹⁸⁾. La presencia de alergia alimentaria se ha comunicado en más del 50% de pacientes con EEo⁽¹⁹⁾. Aproximadamente el 70% de los adultos y el 80% de los niños tienen enfermedades alérgicas⁽²⁰⁾. La asociación con asma, rinoconjuntivitis y alergia alimentaria de una población de EEo estudiada es del 37, 57 y 46%, respectivamente, existiendo en muchos casos también una historia familiar de alergia⁽⁴⁾.

Es interesante el hecho de que se han encontrado algunos casos familiares⁽²¹⁻²³⁾, lo que pudiera sugerir cierta predisposición genética o la interacción de factores ambientales (infección o alérgico) similares. Un estudio⁽²⁴⁾ refiere que la eotaxina-3, proteína inflamatoria, aparece destacadamente con niveles superiores en enfermos respecto a los controles, pudiéndose considerar un factor de riesgo genético.

ETIOPATOGENIA

La etiología es desconocida, y en un principio se pensaba que era secundaria a ERGE severa. Actualmente se implican factores como algunos mediadores proinflamatorios (proteínas catiónicas, leucotrienos y prostaglandinas), la alergia alimentaria y otros alérgenos ambientales, fundamentalmente aeroalérgenos, actuando el estímulo responsable sobre el esófago de manera local o sistémica. Sería una combinación de respuesta inmunológica anormal y enfermedad alérgica y existiría una interacción de factores ambientales y predisposición genética. Los alérgenos (alimentos e inhalantes) funcionan como "disparadores" de la respuesta inmunológica inapropiada^(25,26). Estos mediadores proinflamatorios tienen un papel específico en la activación y reclutamiento de los eosinófilos.

El reclutamiento de eosinófilos circulantes y su localización en los tejidos inflamados obedecen a mecanismos complejos en los que intervienen diferentes marcadores inflamatorios, como las interleukinas 3, 4, 5 y 13, el factor estimulador de las colonias de granulocitos, etc. De entre las diferentes citocinas y quimocinas implicadas en la modulación de la inflamación eosinofílica en los cuadros alérgicos parece demostrado que la IL-5 y la eotaxina regulan, de manera selectiva, la migración de eosinófilos.

La IL-5 es una citocina producida por células TH2 que induce el crecimiento, diferenciación, activación y supervivencia de los eosinófilos. Su implicación en la expansión y movilización de dichas células desde la médula ósea hasta el tejido pulmonar ya era conocida en los cuadros de alergia respiratoria, habiéndose demostrado más recientemente su papel limitante en la eosinofilia esofágica frente a estímulos antigénicos orales y aeroalérgenos. También es importante el papel de la eotaxina (producida por las células epiteliales) en la localización de eosinófilos en la lámina propia del tracto gastrointestinal.

Paralelamente al aumento de la prevalencia e incidencia de las enfermedades alérgicas en general y de las manifestaciones atópicas, que ocurre fundamentalmente en países industrializados, también se describen más casos de EEO. Este hecho refuerza la hipótesis etiológica de que se trate de una respuesta del órgano a componentes de la dieta o aeroalérgenos y nos obliga a considerar el esófago como un órgano inmunológicamente activo capaz de participar en respuestas alérgicas y no un mero conducto hacia el estómago.

La evidencia de que pueda tratarse de una enfermedad alérgica⁽²⁷⁾ se basa en algunos hechos como son: 1) existencia de alta prevalencia de problemas alérgicos extraesofágicos asociados (hasta el 81% de los enfermos son atópicos) y, también, eosinofilia periférica y niveles elevados de IgE circulante; 2) la eliminación de productos alimentarios específicos, particularmente el uso de una dieta elemental resulta un tratamiento eficaz (aproximadamente el 50% tiene alergia alimentaria); 3) existencia de una respuesta positiva a medicación que se ha demostrado efectiva en las enfermedades alérgicas (esteroides); y 4) aumento del número de eosinófilos en la biopsia.

El mecanismo inmune que media la EEO parece involucrar hipersensibilidades

inmediata y tardía a alérgenos inhalados e ingeridos. La realización de tests cutáneos (*prick-test* y *patch-test*) específicos a determinados alimentos pone de manifiesto tanto mecanismos alérgicos mediados por IgE como reacciones con mecanismo de hipersensibilidad tardía linfocito T-dependiente. En un estudio⁽²⁰⁾ el 73% de los pacientes con EEO tiene *prick* (+) y el 81% *patch* (+). EL 19% tienen *prick* (-) y *patch* (+), datos que sugieren que ambos mecanismos IgE dependiente (extrínseco, alérgico) y no IgE dependiente (intrínseco, no alérgico) pueden ser operativos en la EEO. En este trabajo, el huevo y la leche son los alimentos más altamente implicados en los *prick* y el trigo en los *patch*. Otro más reciente⁽²⁸⁾ refiere que la combinación de *prick* y parche identifica un 70%, utilizando el VPP y sensibilidad para todos los alimentos.

También se habla de que la exposición a aeroalérgenos (*Aspergillus fumigatus*) en modelo animal induce una infiltración eosinofílica del esófago pero no de estómago o intestino. Esto sugiere que la sensibilización respiratoria por exposición oral o intestinal media en la patogenia de esta enfermedad⁽²⁹⁾. En este estudio, la exposición intranasal de alérgenos induce marcada infiltración eosinofílica en esófago y esto apoya que la EEO puede estar mediada por alérgenos extrínsecos y se establece una ligazón entre el desarrollo de hipersensibilidad alérgica en el tracto respiratorio y el esófago. Otro trabajo de este equipo⁽³⁰⁾ demuestra también la importancia del papel de la IL-5 y la eotaxina en estos fenómenos alérgicos. La IL-5 es una citocina cuya responsabilidad en el crecimiento, diferenciación y activación de eosinófilos en pulmón tras la inhalación de alérgenos se conocía y, a raíz de estos trabajos, se ha logrado demostrar también su papel activo en la migración y acumulación de eosinófilos en el esófago.

Además, podría producirse sensibilización fuera del esófago y así se refiere la historia de un paciente con asma y rinoconjuntivitis alérgica, sin alergia alimentaria con *prick* (+) a aeroalergenos e histología de EEO en los períodos de polinización y remisión fuera de ellos⁽³¹⁾. El mecanismo potencial sería que tras el depósito de polen en fosas nasales y faringe se depositaría en el esófago produciendo un cuadro similar al síndrome alérgico oral. Hechos similares se describen en modelos experimentales⁽²⁹⁾ y otro trabajo⁽³²⁾ concluye indicando que el polen juega un papel importante en la EEO pero que no es, probablemente, el mayor factor causante de ello. Estos datos indican que la sensibilización no es sólo un evento local sino también general.

CLÍNICA

Se puede presentar tanto en la infancia como en la edad adulta y, más raramente, en el niño pequeño y la sintomatología varía acorde con la edad^(4,33,34). En la tabla I se esquematizan las manifestaciones más frecuentes según la edad. Las formas de presentación clínica son diversas^(6,10,11) pero en muchos casos los síntomas pueden ser superponibles a los del RGE. La disfagia de predominio para sólidos y la impactación alimentaria son los descritos con mayor frecuencia, así como el ardor y disconfort retroesternal y los pacientes refieren con frecuencia que tienen "sensación de atascamiento".

En el adulto la disfagia es predominante y puede estar asociada a estrecheces del esófago, sobre todo en tercio superior. En los niños más pequeños el abanico de síntomas es más amplio y así pueden aparecer náuseas, vómitos, regurgitaciones, pirosis, rechazo o dificultad para la alimentación e incluso aversión hacia la comida, saciedad precoz, dolor abdominal (sobre todo, epi-

TABLA I. MANIFESTACIONES CLÍNICAS SEGÚN EDAD.

Niños < 2 años	Niños 3-12 años	> 12 años y adultos
Desordenes en la alimentación Fracaso de crecimiento	Nauseas y vómitos Dolor abdominal Síntomas de RGE	Disfagia Impactación alimentaria

gástrico), dolor torácico, agitación y retraso del crecimiento y desarrollo. En ocasiones, la afectación concomitante del tracto gastrointestinal inferior puede provocar síntomas como diarrea, habiéndose observado por algunos autores que pacientes durante el seguimiento presentan eosinofilia en otra localización del tracto gastrointestinal distinta del esófago⁽³⁾. Puede existir, además, cierto grado de dismotilidad secundaria a la inflamación muscular que va a condicionar la existencia de contracciones terciarias, aperistalsis, contracciones simultáneas y espasmos difusos que se manifestarán en el estudio manométrico⁽⁸⁾. Se han descrito también manifestaciones ORL como estridor, tos recurrente, etc., y se han documentado anomalías de la vía aérea, como estenosis subglótica, edema laríngeo, etc.⁽³⁵⁾. Más recientemente se han comunicado asociaciones con otras patologías, entre ellas la enfermedad celíaca⁽³⁶⁾.

Aproximadamente, el 50% de los pacientes tienen signos de alergia como asma, rinitis o rinoconjuntivitis alérgica, alergia alimentaria o dermatitis atópica. También frecuentemente existe una historia familiar de atopia (30-50%) y ha sido comunicada en el 20-60% de los pacientes la presencia de una eosinofilia periférica y aumento de la IgE sérica^(4,37,38).

La historia natural de la mayoría de los casos es desconocida, aunque si se sabe que puede evolucionar de forma intermitente o crónica. También es conocido que en ocasiones puede progresar a disfunción motora, cicatrices y estenosis esofágica, siendo excepcional la perforación. En un estudio⁽⁷⁾ en que se hace un seguimiento de 12,5 años,

no se evidencia ninguna transformación maligna o malnutrición y en otra serie⁽³⁾ con un seguimiento de $2,38 \pm 1,57$ años refieren que los pacientes evolucionaron con resolución del cuadro sin recaída en el 14,03%, resolución con recaída en el 52,6% y afectación persistente en el 33,3%.

DIAGNÓSTICO

Se basa en 3 pilares fundamentales:

1. Hallazgos clínicos

- La sospecha clínica se establece en aquellos pacientes con disfagia o impactación alimentaria y en los que presenten síntomas *reflujo-like* con una pH-metría normal o casi y ausencia de respuesta al tratamiento específico.
- Se deben realizar los siguientes exámenes complementarios: hematemetría, IgE sérica total, IgE específica (*Rast*) a aeroalergenos y alimentos sospechosos y pruebas cutáneas (*prick* y *patch-tests*), que nos constatan una base alérgica más amplia, demostrando tanto las reacciones alérgicas mediadas por IgE como aquellas con un mecanismo de hipersensibilidad tardía dependiente de linfocitos T. Es frecuente la eosinofilia periférica y valores elevados de IgE sérica total, aunque no siempre están presentes y se ha referido^(20,37,39) positividad de la IgE específica a diferentes alergenitos en alrededor del 65% y pruebas cutáneas positivas aproximadamente en el 50%, aunque las cifras que se comunican de enfermedad alérgica alcanzan

en algunas series hasta el 80-85%, sobre todo en la edad pediátrica^(11,37).

- Los estudios de imagen, como el tránsito digestivo, aportan poco al diagnóstico ya que generalmente son normales, aunque puede observarse constricción del esófago⁽⁴⁰⁾. La pH-metría no es de utilidad en general al resultar normal en la mayoría de los casos, y la manometría tan sólo determina las alteraciones motoras.

2. Hallazgos endoscópicos

El aspecto endoscópico del esófago puede variar desde una mucosa aparentemente normal a diferentes patrones patológicos⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾. Se han descrito imágenes erosivas longitudinales, granularidad, estrias, corrugación, pérdida del patrón vascular, estenosis concéntricas focales, estenosis de larga extensión y fragilidad mucosa, pero el patrón más frecuentemente encontrado es el conocido como de traquealización esofágica (esófago anillado), denominado así por la presencia de imágenes de anillos transversales consecutivos que recuerdan al aspecto de la tráquea y que corresponden a contracciones intermitentes de la musculatura circular esofágica. También puede observarse un punteado blanquecino que semeja el aspecto de una candidiasis y que corresponde a acúmulos o microabscesos de eosinófilos que protruyen sobre la superficie mucosa. Se ha considerado que aproximadamente el 95% de los pacientes tienen anomalías en la endoscopia⁽⁴⁵⁾.

3. Hallazgos histológicos

La biopsia esofágica nos muestra un aspecto anatomopatológico^(39-41,46,47) en el que el infiltrado eosinofílico predomina a nivel de la mucosa, en el epitelio peripapilar y lámina propia, de los tercios superiores y medio del esófago. Esta distribución permite la diferenciación de la esofagitis por reflujo, en la que el aumento de eosinófilos se pro-

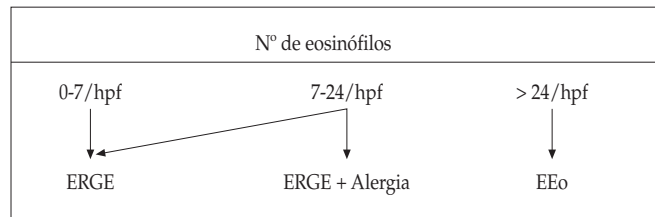


Figura 1. Infiltración eosinofílica esofágica.

duce a nivel de las capas más superficiales del epitelio, de predominio en el tercio distal y sin llegar a alcanzar los 20 por campo de gran aumento, aunque puede existir cierto solapamiento entre el RGE y la EEO. Ha existido controversia respecto al número de eosinófilos requeridos para establecer el diagnóstico, estableciéndose el límite en los 20-24 (Fig. 1). Otros hallazgos presentes son los agregados o microabscesos de eosinófilos superficiales, las papilas elongadas y la hiperplasia epitelial basal.

4. El diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial, que se refleja en la tabla II, habrá que establecerlo con otras situaciones de infiltración eosinofílica del esófago. La más frecuente y la que presenta más dificultades y controversia para ello es la ERGE y en la tabla III se resumen las diferencias.

TRATAMIENTO

Las diferentes modalidades de tratamiento incluyen intervenciones dietéticas, farmacológicas y endoscópicas que se pueden realizar aisladamente o en combinación.

A. Dietético

1. Modificaciones en la dieta con exclusión de los alimentos sospechosos, siendo los más frecuentemente implicados la leche, huevo, soja, trigo, pollo, maíz, arroz, patata, pescado y cacahuete. Tras su instauración se ha descrito mejoría clínica con resolución de

TABLA II. DD DE LA EOSINOFILIA ESOFÁGICA.

- RGE
- Gastroenteritis eosinofílica
- Enfermedad inflamatoria intestinal (Enf. de Crohn)
- Enfermedad del tejido conectivo (Esclerodermia)
- Enfermedades mieloproliferativas
- Síndromes hipereosinofílicos
- Infección parasitaria o por hongos
- Intolerancias alimentarias (sensibilizaciones)
- Periartritis y vasculitis alérgica
- Leiomiomatosis
- Vómitos recurrentes
- Reacción tóxica a fármacos

los síntomas y mejoría histológica en todas las series, aunque con diferentes resultados (mejorías parciales, porcentajes menores, etc.)^(20,48,49).

2. Fórmula elemental: utilizada fundamentalmente si los alimentos implicados son múltiples o si no ha habido respuesta a las medidas previas. Se ha observado mejoría clínica evidente y disminución significativa del número de eosinófilos en la biopsia en las series publicadas a raíz de unos primeros resultados en el año 1995^(12, 50, 51).
3. Es prudente recordar que las dietas de exclusión, sobre todo si los alimentos que se han eliminado son múltiples, deben ser vigiladas estrechamente ya que pueden conllevar problemas con riesgo de desarrollar déficit nutricionales.

B. Farmacológico

1. Los estabilizadores de células mastocitarias, como el cromoglicato, que ha re-

TABLA III. ENTRE EEO Y ERGE.

Hallazgos	EEO	ERGE
Prevalencia de atopia	Muy alta	N
Sensibilización alimentaria	Muy alta	N
Sexo	Varón	Indistinto
Impactación	Común	Rara
Infiltrado eosinófilo	≥ 20 Eo/hpf	≤ 10 Eo/hpf
Afectación esófago proximal	Sí	No
Afectación esófago distal	Sí	Sí
Hiperplasia epitelial	Muy alta	Alta
Alteración de la endoscopia	Común	Rara
pH-metría	N o leve RGE	Alterada
Eosinofilia	Puede estar aumentada	No
Respuesta a antiácidos	Pobre	Buena
Dieta de eliminación	Efectiva	Inefectiva
Esteroides	Efectivos	Inefectivos

sultado útil sobre todo en pacientes con IgE elevada⁽³⁹⁾ y el ketotifeno, con efecto antihistamínico asociado, se han utilizado fundamentalmente en cuadros de gastroenteropatía eosinofílica.

2. Los esteroides, que reducen la síntesis y secreción de citocinas, pueden utilizarse de diferentes formas:

- Sistémicos (prednisona). Su eficacia se conoce desde 1998⁽⁹⁾, cuando se observó que mejoraban la clínica y la histología de casi todos los pacientes.
- Tópicos (fluticasona o beclometasona). Se administran sin cámara espaciadora y sin realizar la inspiración de forma coordinada, favoreciendo el depósito en forma de polvo seco a nivel de faringe posterior, para después deglutirlo. Se publicó su aplicación eficaz por primera vez en 1998⁽⁵²⁾ y en los últimos años se ha convertido en el tratamiento más frecuente. La fluticasona es el más empleado y se ha observado franca mejoría en los pacientes. Otros trabajos también comunican la mejoría clínica y la disminución de los eosinófilos en la mucosa esofágica y de la hiperplasia epitelial^(11,13,53).
- Más recientemente se ha descrito el tratamiento con budesonida oral⁽⁵⁴⁾

describiendo a 2 pacientes tratados con budesonida oral en solución viscosa que presentaban mejoría de síntomas y endoscopia y disminución o desaparición de los eosinófilos en esófago.

3. También se ha publicado un trabajo sobre el empleo de inmunomoduladores (azatioprina y 6-mercaptopurina) en pacientes cortico-dependientes que presentan una buena respuesta⁽⁵⁵⁾, induciendo una remisión clínica e histológica.
4. Los antiácidos se pueden utilizar si hubiera síntomas, ya que un pH menos ácido favorece una menor activación de los mastocitos, los cuales producen mediadores que, a su vez, favorecen la actividad de los eosinófilos, aunque también se ha sugerido que el bloqueo ácido podría empeorar la enfermedad alérgica. La falta de acidez puede no permitir la adecuada digestión de péptidos alérgicos, conduciendo a incrementar la sensibilización y, consecuentemente la enfermedad alérgica.
5. Los antagonistas de los receptores de leucotrienos, como el montelukast, se han utilizado también ya que, al inactivar los leucotrienos, que estimulan la migración y activación de los eosinó-

filos, se ejerce una acción antiinflamatoria. Se ha descrito mejoría clínica de la disfagia, sobre todo en adultos⁽⁵⁶⁾, aunque el efecto es transitorio.

6. Anticuerpos monoclonales: dado que la IL-5 es el principal mediador del aumento y la quimiotaxis de los eosinófilos, su inhibición podría mejorar las enfermedades eosinofílicas. Estos anticuerpos IgG1 frente a IL-5 (mepolizumab) se han empleado en pacientes adultos con mala respuesta a los tratamientos convencionales y producen una mejoría clínica y una disminución marcada de la eosinofilia periférica y esofágica incluyendo el n° de células CCR3+^(57,58). Otro fármaco (omalizumab) es también un anticuerpo IgG1, que se une a la IgE y se ha administrado a pacientes no respondedores a otras terapéuticas, pero se dispone de escasos datos sobre ello⁽⁵⁹⁾.
7. Por último, comentar la revisión Cochrane⁽⁶⁰⁾, que manifiesta que la publicación de los diferentes tratamientos sugiere beneficios, pero que, en el momento actual, es imposible evaluar el efecto de estas intervenciones ante la ausencia de un grupo de comparación

C. Endoscópico

En los casos con impactación alimentaria será preciso recurrir a la desimpactación. Las dilataciones han sido tratamiento de elección en el paciente adulto, pero en los niños solamente debe utilizarse en aquellos que presenten estenosis fijas en esófago. Es importante tener en cuenta que la dilatación tiene el riesgo de rasgado esofágico y que en la esofagitis eosinofílica existe propensión a la rotura del esófago.

Finalmente recordar que, dado que es conocido que evolutivamente la EEO tiene un curso recurrente o crónico y que las recaídas son frecuentes pese a los diferentes tratamientos farmacológicos y dietéticos,

por ello es preciso el seguimiento de estos pacientes a largo plazo, con el estudio y control de posibles complicaciones y administración de terapéuticas que aseguren un control eficaz de la enfermedad⁽³⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- Landres RT, Kuster GG, Strum. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978; 74: 1298-301.
- Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR et al. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 109-16.
- Assa'ad AH, Putnam PE, Collins MH et al. Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: an 8-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 731-8.
- Noel RJ, Putnam PE, Rottenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004; 351: 940-1.
- Sgouros SN, Bergele C, Mantides A. Eosinophilic esophagitis in adults: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 211-7.
- Khan S, Orenstein SR, Di Lorenzo C et al. Eosinophilic esophagitis: strictures, impaction, dysphagia. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 22-9.
- Straumann A, Spichtin HP, Grizel 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.
- Fox VL, Nurko S, Furuta GT. Eosinophilic esophagitis: it's not just kid's stuff. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 260-70.
- Liacouras CA, Venner WJ, Brown K et al. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *JPGN* 1998; 26: 380-5.
- Cheung KM, Oliver MR, Cameron DJ et al. Esophageal eosinophilia in children with dysphagia. *JPGN* 2003; 37: 498-503.
- Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FS et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology* 2002; 122: 1216-25.
- Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E et al. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 777-82.
- Arora A, Yamazaki K. Eosinophilic esophagitis: asthma of the esophagus? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 523-30.
- Guajardo JR, Plotnick LM, Fende JM et al. Eosinophil-associated GI disorders: a world-wide web based registry. *J Pediatr* 2002; 141: 576-61.
- Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 418-9.
- Cherian S, Smith Nm, Forbes DA. Rapidly increasing prevalence of eosinophilic esophagitis in Western Australia. *Arch Dis Child* 2006; 91: 1000-4.
- Wuethrich B, Schindler C, Leuenberger P et al. Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland. Swiss study on air pollution and lung diseases in adults. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106: 149-56.
- Simon D, Marti H, Heer P et al. Eosinophilic esophagitis is frequently associated with IgE-mediated allergic airway diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1090-2.
- Sant'Anna AM, Rolland S, Fournet JC et al. Eosinophilic esophagitis in children: symptoms, histology and pH probe results. *JPGN* 2004; 39: 373-7.
- Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M et al. The use of skin prick test and patch test to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 363-8.
- Patel SM, Falchuk KR. Three brothers with dysphagia caused by eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 165-7.
- Zink DA, Amin M, Gebara S et al. Familial dysphagia and eosinophilia. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 330-4.
- Meyer GW. Eosinophilic esophagitis in a father and a daughter. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 932.
- Blanchard C, Wang N, Stringer KF et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest* 2006; 116: 536-47.
- Mishra A, Rothenberg ME. Intratracheal IL-13 induces eosinophilic esophagitis by an IL-5, eotaxin 1 and STAT 6 dependent mechanism. *Gastroenterology* 2003; 125: 1419-27.
- Rothenberg ME, Mishra A, Collins MH et al. Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 891-3.
- Katzka DA. Eosinophilic esophagitis. *Current treatment Options in Gastroenterology* 2003; 6: 49-54.
- Spergel JM, Brown-Whitehorn T, Beausoleil JL et al. Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2007; 119: 509-11.
- Mishra A, Hogan SP, Brandt EB et al. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest* 2001; 107: 83-90.
- Mishra A, Hogan SP, Brandt EB et al. IL-5 promotes eosinophil trafficking to the esophagus. *J Immunol* 2002; 168: 2464-9.
- Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 796-7.
- Ombasi K, Sin AZ, Doganausargil B et al. Eosinophil infiltration of the esophageal mucosa in patients with pollen allergy during the season. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1423-31.
- Noel RJ, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *Current Opinion in Pediatrics* 2005; 17: 690-4.
- Remedios M, Campbell C, Jones DM et al. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 3-12.
- Dauer EH, Freese DK, El-Youssef M et al. Clinical characteristics of eosinophilic esophagitis in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114: 827-33.
- Kawalgalla AF, Shah A, Ritz S et al. Cow's milk protein-induced eosinophilic esophagitis in a child with gluten-sensitive enteropathy. *JPGN* 2007; 44: 386-8.
- De Angelis P, Markowitz JE, Torroni F et al. Pediatric eosinophilic esophagitis: towards early. Diagnosis and best treatment. *Digest Liver Dis* 2006; 38: 245-51.
- Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1198-206.
- Aceves SS, Newbury RO, Dohil R et al. Distinguishing eosinophilic esophagitis in pediatric patients: clinical, endoscopic and histological features of an emerging disorder. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 252-6.
- Orenstein SR, Shalaby TM, di Lorenzo C et al. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1422-30.
- Markowitz JE, Liacouras CA. Eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin N Am* 2003; 32: 949-66.
- Arora AS, Perrault J, Smyrk TC. Topical corticosteroid treatment of dysphagia due to eosinophilic esophagitis in adults. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 830-5.
- Croessee J, Fairley SK, Masson JW et al. Clinical and endoscopic features of eosinophilic

- esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 516-22.
44. Straumann A, Beglinger C. Eosinophilic esophagitis: the endoscopist's enigma. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 13-5.
 45. Potter JW, Saeian K, Staff D et al. Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem with unique esophageal features. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 355-61).
 46. Ahmad M, Soetilen RM, Ahmed A. The differential diagnosis of eosinophilic esophagitis. *J Clin Gastroenterology* 2000; 30: 242-4.
 47. Liacouras CA. Eosinophilic esophagitis in children and adults. *JPGN* 2003; 37: 23-8.
 48. Spergel JM, Andrews t, Brown-Whitehorn TF et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 20005; 95: 336-43.
 49. Kagalwalla A, Hess T, Ritz S et al. Clinical and histological response to a standard six food elimination diet in children with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2005; 128: A-635.
 50. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC et al.: Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino-acid-based formula. *Gastroenterology* 1995; 109: 1503-125.
 51. Kagalwalla A: Comparison of clinical and histopathological responses to elimination vs elemental diets in children with eosinophilic esophagitis. *JPGN* 2005; 41: 126.
 52. Faubion WA Jr, Perrault J, Bugart U et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *JPGN* 1998; 27: 90-3.
 53. Noel RJ, Putnam PE, Collins MH et al. Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 568-75.
 54. Aceves SS, Dohil R, Newbury RO et al. Topical viscous budesonida suspension for treatment of eosinophilic esophagitis *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 705-6.
 55. Netzer P, Gschossmann JM, Straumann A et al. Corticosteroid-dependent eosinophilic esophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 865-9.
 56. Attwood SEA, Lewis CJ, Bronder CS et al. Esophagitis eosinophilic: a novel treatment using Montelukast. *Gut* 2003; 52: 181-5.
 57. Garrett JK, Jameson SC, Thomson B et al. Anti-interleukin 5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:115-9.
 58. Stein ML, Collins MH, Villanueva JM et al. Anti-IL-5 (Mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1312-9.
 59. Bax KC, Gupta SK. Allergic eosinophilic esophagitis *Indian J Pediatr* 2006; 73: 919-25.
 60. Kukuruzovic A Non-surgical interventions for eosinophilic esophagitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, issue.