

Esofagitis eosinofílica en adultos, una entidad clínico-patológica emergente

Jennifer Forero P.¹, Rocío López P.² y Fernando Sierra A.¹

Eosinophilic esophagitis in adults, an emerging clinicopathological entity

Background: Eosinophilic esophagitis (EE) is a clinicopathologic primary disease of the esophagus, characterized by dense eosinophilic infiltration and it is currently identified as an emerging global entity capable of producing dysphagia and food impaction in adults. **Objective:** Review of the literature and analysis of the current evidence related to eosinophilic esophagitis in adults. **Methods:** An electronic search was performed in PubMed to identify relevant literature regarding epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment and prognosis of EE. The MeSH terms: 'Eosinophilic esophagitis' AND 'adults', were used including studies from 1975 to 2012, in English and Spanish written papers. **Results:** A total of 467 articles were identified in PubMed, where 374 correspond to adults. Eighty percent of the papers were published during the last six years, being mostly case reports or series. Although the pathogenesis is unknown, our review suggests a multifactorial cause, with an altered immune response and genetic component associated to it. At the same time, it was found that adult patients often have a long history of intermittent dysphagia or food impaction. Currently, there is no established consensus for histological diagnosis; however, eosinophilic infiltration of 15 per high power field is accepted. The most commonly used treatment in adults is topical corticosteroids. Although EE is a chronic disease, it does not seem to have a significant impact on morbimortality. **Conclusions:** Eosinophilic esophagitis is a chronic inflammatory disease with immunoallergic compromise, which requires clinical and histological diagnosis. A multidisciplinary approach to understand its natural history is suggested, thus developing future therapeutic approaches.

Key words: Eosinophilic esophagitis, dysphagia, gastro esophageal reflux disease, adults, review.

Estrategia de búsqueda

Se realizó la búsqueda en la base de datos electrónica PUBMED de estudios publicados desde 1975 a 2012, donde se incluyó todo tipo de artículos; se escogieron aquellos relacionados a adultos mayores de 18 años, y en idiomas inglés y español. Se efectuó la búsqueda bibliográfica electrónica, empleando los siguientes términos MeSH: '*Eosinophilic esophagitis*' AND '*adults*'. La estrategia inicial de búsqueda identificó 467 artículos, de los cuales 406 fueron excluidos. Se identificaron 61 artículos los cuales fueron analizados en detalle, lo que permitió eliminar 25 estudios que no aportaban a los objetivos de la revisión. En la revisión final se incluyeron 36 estudios (Figura 1).

Introducción

La esofagitis eosinofílica (EE) es definida como una enfermedad inflamatoria crónica del esófago, y como un trastorno clínico-patológico. Se caracteriza por una infiltración eosinofílica densa limitada al epi-

telio escamoso esofágico, que cursa con alteraciones estructurales y síntomas clínicos de gran variabilidad, los cuales incluyen disfagia intermitente para alimentos sólidos (generalmente en hombres que tiene una predisposición atópica), impactación alimentaria y enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) refractario a tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP)¹⁻³.

Históricamente, pacientes adultos con EE frecuentemente eran diagnosticados con ERGE o anillo de Schatzki, por lo que eran sometidos a diferentes regímenes terapéuticos lo que retrasaba su adecuado diagnóstico. Dobbins y Coiss en 1977 describieron el caso de un adulto con espasmo esofágico e historia de atopia, considerando una forma extensa de gastroenteritis eosinofílica con compromiso esofágico⁴. Más tarde, en 1978, en un nuevo reporte realizado por Landres y cols. se describió por primera vez la EE en un adulto con acalasia⁵. Attwood y cols., en el año de 1993, fueron unos de los primeros autores que consideraron la EE como una entidad clínico-patológica independiente, al realizar la evaluación en 12 adultos jóvenes

¹Sección de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá y Universidad de los Andes, Facultad de Medicina. Bogotá, Colombia.
²Departamento de Patología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá y Universidad de los Andes, Facultad de Medicina. Bogotá, Colombia.

Fuentes de financiación: No existen fuentes de financiación.
Conflictos de interés: Ninguno.

Recibido: 12 de febrero de 2013
Aceptado: 24 de julio de 2013

Correspondencia a:
Dra. Jennifer Deina Forero Pedraza
Fundación Santa Fe de Bogotá,
Calle 119 N° 7-75
- Piso 2, Bogotá, Colombia.
Teléfono: (+571) 6030303
E-mail: jennifer.forerop@gmail.com

Artículos de Revisión

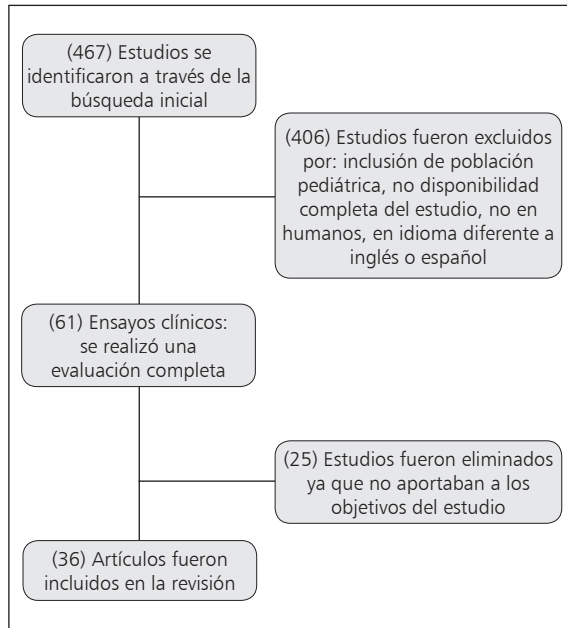


Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados en la revisión.

que presentaban disfagia y eosinofilia intensa de más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento (CGA) en el esófago distal, siendo este conteo mucho mayor al encontrado en pacientes con ERGE, y en presencia de características clínicas distintas al ERGE^{6,7}.

Las guías de consenso actuales caracterizan la EE como una enfermedad primaria del esófago, con presencia histológica de más de 15 eosinófilos/CGA en uno o más especímenes de mucosa esofágica, y ausencia de eosinofilia en estómago, intestino delgado y colon. Adicionalmente, se deben excluir otras patologías que cursan con eosinofilia esofágica, características histológicas, clínicas o endoscópicas similares (Tabla 1). Del mismo modo, una respuesta favorable al tratamiento con IBP no excluye el diagnóstico de

Tabla 1. Diagnósticos diferenciales de la esofagitis eosinofílica

Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Esofagitis infecciosas (<i>Herpes</i> , candidiasis, hongos)
Gastroenteritis eosinofílica
Anillos congénitos
Enfermedad de Crohn
Síndrome hipereosinofílico
Enfermedades del tejido conectivo
Periarteritis
Vasculitis alérgica
Tumores malignos
Penfigoide bulloso
Estenosis congénita esofágica
Hipersensibilidad a medicamentos

Adaptado de Liacouras, et al.⁸

esofagitis eosinofílica, al igual que puede coexistir con otras patologías que muestran un monitoreo de pH esofágico anormal^{2,8}.

Los estudios de EE eran prácticamente inexistentes hasta mediados de 1990, sin embargo, durante los últimos diez a quince años se ha aumentado el interés en la literatura médica por esta enfermedad emergente, no solo exclusiva de la población pediátrica, sino en la población adulta al evidenciarse un aumento en su incidencia y prevalencia, transformándose así en un importante reto diagnóstico y terapéutico en la población adulta⁹. En este sentido, esta revisión resume la literatura actual que incluye epidemiología, fisiopatología, diagnóstico clínico, así como los últimos avances terapéuticos, y se discuten el futuro para nuevas directrices de investigación en población adulta.

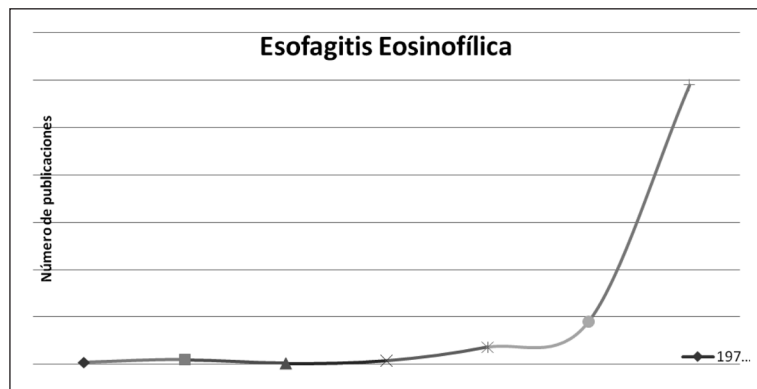


Figura 2. Número de publicaciones en idioma inglés de la base de datos PubMed entre 1975 y 2012.

Epidemiología descriptiva

La EE es una enfermedad de distribución mundial, en la que se han reportado casos en todos los continentes¹⁰. Se estiman hasta la fecha, más de 300 estudios publicados de EE en adultos, y el 80% en los últimos 6 años (Figura 2). Sin embargo, los estudios epidemiológicos sobre EE son deficientes, encontrándose principalmente publicaciones de informes de casos o series de casos¹¹. Del mismo modo, aunque la prevalencia en adultos ha sido difícil de precisar, se ha estimado un aumento alarmante en la última década, el cual puede ser secundario a un mayor reconocimiento de la enfermedad en la población y no a un aumento real de su prevalencia^{1,11}.

Straumann y Simon realizaron durante 16 años en el condado de Olten, Suiza, un seguimiento prospectivo de adultos con EE, donde observaron que la prevalencia aumentó de 2:100.000 habitantes en el año 1989, a 23:100.000 habitantes en el año 2004, estimando una incidencia de 0,15 casos/10.000 y una prevalencia de 3 por 10.000 habitantes^{10,12}. Adicionalmente, Veerappan y cols., informaron que la prevalencia de EE fue del 6,5% en pacientes ambulatorios sometidos a endoscopia digestiva¹³. Este aumento fue consistente al publicado en un estudio realizado en Norteamérica y Europa¹⁰. Lo anterior indica que la incidencia podría ser tan alta como la conocida en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Assaad y cols., en un estudio retrospectivo realizado en 89 pacientes, sugieren que el 94% de los pacientes que presentan EE son de raza caucásica¹⁰. Asimismo, se ha descrito en latinoamericanos, afroamericanos y asiáticos, encontrándose en todos los grupos etarios, incluyendo población pediátrica, adolescentes y pacientes entre la tercera y cuarta década de la vida, con una media de 38 años (rango 14-89). Adicionalmente, existe un evidente predominio de pacientes de sexo masculino, en una relación de 3:1. En una reciente publicación se estimó que el porcentaje de hombres afectados entre la población estudiada fue 75% en ocho estudios incluidos, donde los pacientes adultos además tenían una predisposición atópica (29 a 65%) y eosinofilia sanguínea entre 5 y 50%^{10,11,14}.

En el caso específico de Colombia, y al igual que en otros países latinoamericanos, la EE es una entidad con estudios epidemiológicos deficientes, encontrándose principalmente reportes de casos, los cuales no han sido complementados con ensayos clínicos controlados u otros estudios epidemiológicos de mayor evidencia científica. Dado lo anterior, su incidencia real es difícil de estimar; sin embargo, en nuestra experiencia en el servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, esta cifra es aproximada de 1/100.000. La edad de presentación más habitual está entre la segunda y tercera década de la vida, con un significativo predominio en el género masculino, antecedente de atopia y alta heterogeneidad de presentación clínica, cuya característica principal es la disfagia. Corticoides y terapia dietética han sido las piedras angulares del tratamiento.

Fisiopatología

Los eosinófilos son células granulocíticas que se originan en la médula ósea, involucradas en la modulación de las respuestas efectoras de la inmunidad innata, que residen predominantemente en tejidos, y en mínima proporción, en sangre periférica con una

relación de 100-300:1⁹. En condiciones fisiológicas, además se localizan en órganos no hematopoyéticos como el tracto gastrointestinal, sin producir daños en los tejidos ni mediar en procesos inflamatorios. A pesar de ello, esta respuesta efectora en ocasiones puede estar inadecuadamente modulada, activando los eosinófilos, que desencadenan procesos inflamatorios y generan así diversos trastornos eosinofílicos. En condiciones patológicas pueden infiltrar diferentes órganos como el esófago, el pulmón (asma bronquial) y la piel (dermatitis atópica), causando daño y disfunción a nivel de los mismos.

Los conocimientos actuales acerca de la fisiopatología de la EE no están totalmente establecidos. Sin embargo, se postula una etiopatogenia multifactorial determinada por una respuesta inmune alterada, una predisposición genética o exposición ambiental similar^{2,3,10}.

La esofagitis eosinofílica puede ocurrir en forma familiar, sugiriendo una predisposición genética donde hasta 10% de los pacientes tiene un miembro familiar en primer grado con esta enfermedad. Rothenber y cols., plantean que existe una forma familiar de EE con una penetrancia genética autosómica dominante, lo cual podría explicar los casos de EE publicados por Patel SM en tres hermanos con esta condición, o por Meyer GW, de padre e hija con EE, sugiriendo así una posible agregación familiar aún no completamente identificada en la enfermedad². Sin embargo, otros estudios han expuesto la dificultad en determinar si en esta enfermedad está involucrada una predisposición genética o una exposición ambiental similar¹.

La eotaxina es un gen quimio-táctico-eosinófilo específico promotor clave de la inflamación y el reclutamiento de eosinófilos, el cual es producido por células diferentes que incluyen células reclutadas (eosinófilos, macrófagos) y células residentes (epitelio, fibroblastos). El análisis genético del polimorfismo de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphism* - SNP) en el gen eotaxina-3 demostró que el SNP 2496 GG en la región 3' no traducida se encuentra altamente sobreexpresado en pacientes con EE en comparación a individuos sanos y, por lo tanto, en particular este gen se ha asociado como indicador en la predisposición genética de la enfermedad^{1,15}.

Entre los posibles factores que contribuyen a las alteraciones motoras esofágicas están las contracciones de los fibroblastos mediada por eosinófilos, la interferencia en la vía colinérgica, la necrosis axonal y la actuación de las proteínas contenidas en los gránulos citoplasmáticos, como lo son la proteína básica principal, la peroxidasa eosinofílica, la proteína catiónica de eosinófilos; todas con acción citotóxica y que activan la degranulación de mastocitos, y la liberación de histamina y serotonina, que a su vez tienen acción neuronal¹⁶.

Artículos de Revisión

Varios estudios sugieren la intervención de un patrón inmunoalérgico, incluso con una correlación mayor a la encontrada en otras patologías como la dermatitis atópica y el asma bronquial. Una reacción de hipersensibilidad tipo I mediada por IgE es uno de los modelos propuestos, y ésta puede desencadenarse con ciertos componentes alimentarios o aero-alérgenos. Lo anterior sustentado en que entre 40 a 60% de los pacientes adultos con EE han tenido antecedentes de alergias a alimentos o inhalantes, atopia o eczema, elevación de IgE sérica, eosinofilia sanguínea, y positividad a pruebas cutáneas o de radioabsorbancia alérgica¹².

También interviene la inmunidad celular tipo TH2 (relacionada con la expresión de IL-4, IL-5, IL-13 y eotaxina), cuya interacción posiblemente sea un componente necesario para la promoción de inflamación crónica, fibrosis, pérdida de elasticidad esofágica y de sus cambios estructurales irreversibles. La IL-5 es clave para el reclutamiento, proliferación, diferenciación y supervivencia de eosinófilos en el esófago, y en modelos experimentales realizados con ratas, la carencia del receptor de IL-5 promueve una reducción de eosinófilos en el tracto gastrointestinal. Por otro lado, la IL-4 ha sido relacionada al desarrollo de la acumulación eosinofílica y en su adherencia a superficies endoteliales, mientras que la IL-13 contribuye a la respuesta inflamatoria e hiperreactividad bronquial. Finalmente, la expresión de la eotaxina tiene un papel crucial para el reclutamiento eosinofílico, demostrándose niveles esofágicos y sanguíneos elevados en pacientes con EE comparado con personas sanas¹⁷.

Aunque la infiltración primaria del esófago podría deberse predominantemente a una respuesta celular tipo TH2, han sido identificadas abundantes células plasmáticas secretoras de IgE dentro del epitelio esofágico. Muchos estudios evidencian que la inmunidad humoral dependiente de IgE, principalmente sobre los mastocitos y linfocitos B, tiene un papel importante tanto en la iniciación como en el mantenimiento del infiltrado eosinofílico esofágico¹⁸.

La asociación entre la ERGE y la EE no está totalmente dilucidada, respecto de si la ERGE persistente contribuye a generar una lesión esofágica con infiltrado eosinofílico o, por el contrario, la EE conlleva secundariamente a la ERGE. En muchos de los casos puede coexistir la EE y la ERGE y, por lo tanto, una clara distinción entre estos dos trastornos puede ser difícil de establecer^{16,19}.

Existen varios mecanismos mediante los cuales la ERGE puede contribuir a la acumulación de eosinófilos en el epitelio esofágico, los cuales son mediados por la liberación de citoquinas y quimiocinas eosinofilotropas, tales como la interleuquina (IL)-4 e IL-13 con respuesta inflamatoria Th2 mediada. Otros informes sugieren que células endoteliales vasculares

expresan moléculas de adhesión tal como la VCAM-1, la cual es reconocida por ligandos de la superficie celular eosinofílica. Por otra parte, el flujo sanguíneo esofágico es mayor con la exposición anormal de ácido, lo cual estaría relacionado con un aumento en el reclutamiento de eosinófilos en el epitelio esofágico.

Los eosinófilos secretan sustancias como el factor activador de plaquetas y el péptido intestinal vasoactivo, que contribuyen a una reducción de la presión del esfínter esofágico inferior, predisponiendo así a la ERGE por aumento anormal en la exposición a ácido en el esófago distal. Finalmente, el epitelio esofágico normal es impermeable a grandes moléculas como los péptidos, los cuales pueden funcionar como alérgenos si penetrasen en el epitelio. En pacientes con EE el infiltrado eosinofílico causa un daño celular en el epitelio esofágico, con aumento en la permeabilidad por dilatación de los espacios intercelulares, generando así una mayor susceptibilidad a lesiones en la mucosa esofágica si coexiste con la ERGE²⁰.

Presentación clínica

En la EE se presenta generalmente un amplio número de síntomas, los cuales pueden variar según la edad del paciente, y donde se observa un aumento en su especificidad a medida que aumenta la edad. En los adultos se presenta clásicamente la disfagia intermitente o persistente, episodios de impactación alimentaria, síntomas de ERGE como pirosis y regurgitación, emesis, dolor abdominal, seguido de otros menos frecuentes como dolor torácico y hematemesis. También se han informado síntomas nasosinusales, laríngeos y trastornos del sueño especialmente en pacientes en la cuarta década de la vida^{1,10,20,21}.

En una revisión de la literatura²⁰ se estimó que entre 56 y 88% de los adultos con EE presentan impactación alimentaria, siendo muchos de estos episodios sostenidos, los cuales requieren una resolución endoscópica inmediata. Desai y cols.²², encontraron que alrededor de 55% de los adultos que presentaron impactación alimentaria fueron diagnosticados con EE por presencia de hallazgos clínico-patológicos consistentes para dicha patología. Además, determinaron que estos pacientes presentaron disfagia con gran variabilidad de duración, que abarcó desde unos pocos segundos hasta varias horas^{1,16}.

Remedios y cols., encontraron una asociación entre la exposición a algunos alimentos y los síntomas esofágicos²³. Además, es frecuente que los adultos presenten historia de atopia como asma, alergias y dermatitis atópica. En un estudio realizado por Croese y cols., se encontró que 46% de los adultos con EE presenta historia de atopia, y únicamente 25% alergia a alimentos¹¹.

Diagnóstico

La EE eosinofílica es una entidad clínico-patológica, por lo tanto, es parte integral para su diagnóstico la evaluación de los aspectos clínicos, así como los criterios histopatológicos y endoscópicos (Tabla 2).

Diferentes expertos en el área determinaron los siguientes criterios diagnósticos para la evaluación de pacientes con sospecha de EE^{2,24}: 1) Cuadro clínico sugestivo; 2) Conteo ≥ 15 de eosinófilos/CGA en al menos una biopsia, junto con biopsias gástricas y duodenales normales; 3) Exclusión de entidades diferenciales con similares características clínicas, endoscópicas e histológicas, aunque es pertinente anotar el desafío para distinguir estas condiciones²¹. En este último criterio, dado que la ERGE se asocia con infiltración eosinofílica, se deben tener estudios histológicos posteriores a 6-8 semanas de tratamiento con IBP administrado dos veces al día, o tener una pH-metría esofágica normal. Del mismo modo, se recomienda obtener al menos cinco biopsias de localización heterogénea, tanto del esófago proximal y distal, para disminuir así el error de muestreo y mejorar la sensibilidad diagnóstica, la cual aumenta de 55 a 100% en estas condiciones^{10,25,26}.

Hallazgos endoscópicos

La endoscopia de vías digestivas altas es el examen de elección, tanto diagnóstico como de seguimiento. Sin embargo, el aspecto endoscópico de manera única no es diagnóstico ya que hasta un tercio de los pacientes con EE intensa, según lo reportado por Liacouras y cols., presentan un esófago de aspecto normal endoscópicamente¹⁶.

Los hallazgos endoscópicos esofágicos de la EE incluyen más frecuentemente los surcos longitudinales y anillos concéntricos (también denominado esófago corrugado), felinización esofágica o traquealización, que pudiera producirse a causa de la fibrosis dérmica papilar y de la lámina propia por inflamación inmunomediada, seguido de otros hallazgos como friabilidad de la mucosa (papel crepé), atenuación del patrón vascular subepitelial (edema de la mucosa), exudados o placas blanquecinas de abscesos eosinofílicos, las cuales pudiesen ser erróneamente diagnosticados como candidiasis esofágica (Figura 3). Adicionalmente, se puede observar estenosis focales o segmentarias y esófagos de pequeño calibre en los casos de mayor gravedad, probablemente como consecuencia de la inflamación eosinofílica crónica, siendo este último uno de los hallazgos principales en los casos de impactación alimentaria. Del mismo modo, estudios previos han sugerido la presencia de anillo Schatzki; sin embargo, aún no se ha demostrado una clara asociación con la EE en adultos^{8,11,27}.

Históricamente, Kelley y Frazer describieron por primera vez la presencia de anillos concéntricos esofágicos como causa de disfagia, y más tarde, diferentes series han corroborado este hallazgo, principalmente en varones con historia de larga data de disfagia²⁸. Straumann y cols. informaron que el hallazgo patognomónico para la EE es la lesión en ‘papel crepé’ característica de una mucosa esofágica rígida. Del mismo modo, en otras series, en 60% de los pacien-

Tabla 2. Características diagnósticas que sugieren esofagitis eosinofílica y enfermedad por reflujo gastroesofágico

	Esofagitis eosinofílica	Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Síntomas (adultos)	Frecuente: Disfagia Impactación alimentaria Pirosis Emesis Dolor abdominal Infrecuente: Náuseas Dolor torácico	Frecuente: Pirosis Dolor abdominal Emesis Disfagia Náuseas Infrecuente: Dolor torácico Impactación alimentaria
Histología	Infiltración eosinofílica (> 15 eosinófilos/CGA), observada a lo largo de la longitud esofágica (proximal y/o distal) Hiperplasia zona basal Degranulación Eosinofilia difusa, basal o superficial Espongiosis Tejido subepitelial Microabscesos eosinofílicos (≥ 4 eosinófilos) Fibrosis lámina propia	Leve infiltración eosinofílica ($< 5-10$ eosinofilos/CGA), generalmente limitada al esófago distal Metaplasia intestinal
Endoscopia	Frecuente: Anillos Esofagitis Normal Surcos lineares mucosa en ‘Papel crepé’ Estenosis Eritema Estrechez esofágica Placas blancas Infrecuente: Hernia hiatal Erosiones Disminución de la vascularidad Ulceraciones	Frecuente: Esofagitis Normal Hernia hiatal Eritema Estenosis Erosiones Anillos Ulceraciones Infrecuente: Placas blancas Disminución de la vascularidad Surcos lineares mucosa en ‘Papel crepé’ Estrechez esofágica

Adaptado de Dellon, et. al.,²¹ Yan, et. al.¹¹. La patología más común que debe distinguirse de la EE es la ERGE. Los síntomas, hallazgos endoscópicos e histológicos aunque pueden ser más específicos en determinada condición, se superponen sustancialmente.

Artículos de Revisión

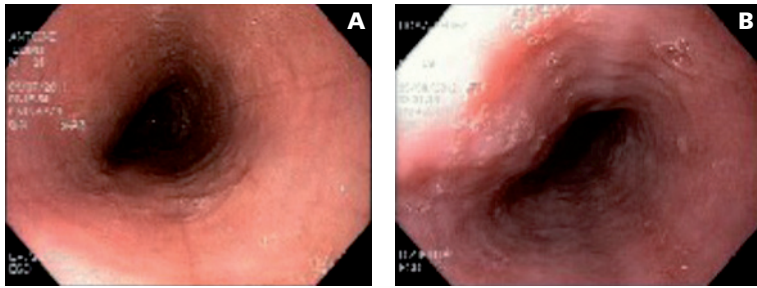


Figura 3. Aspecto típico endoscópico de la esofagitis eosinofílica (EE). **(A)** surcos longitudinales. **(B)** Formación de múltiples anillos traqueales esofágicos y exudados blanquecinos, que reflejan inflamación y alta actividad eosinofílica. (Fotografías originales Servicio Gastroenterología Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá).

tes se observó por vía endoscópica friabilidad de la mucosa junto con pérdida del patrón vascular, y en 50% de los casos, la presencia de exudados eosinofílicos²⁹. Los surcos longitudinales y los anillos esofágicos tienden a ser los hallazgos más sensibles en el diagnóstico y la presencia de más de un hallazgo es altamente indicativo de EE¹³. Estos resultados fueron corroborados por Sgouros y cols., en una revisión sistemática de 22 estudios publicados entre los años 1978 a 2005, evaluando los hallazgos endoscópicos en 317 pacientes: los hallazgos más comunes fueron la fragilidad de la mucosa (con el paso del endoscopio) o edema de la mucosa (59,3%), anillos concéntricos (49,2%), estenosis (39,7%), exudados blanquecinos (15,7%), esófago de calibre estrecho principalmente en esófago proximal y medio (5,3%), mientras sólo en 8,8% de los casos se obtuvo una endoscopia normal²⁶.

Histología

El diagnóstico de la EE es, en última instancia, establecido histológicamente, teniendo en cuenta la

presencia de una marcada infiltración eosinofílica esofágica²⁰ (Figura 4). Los hallazgos histológicos, que si bien son bastante característicos de esta entidad en un contexto clínico correcto, no son específicos para su diagnóstico. Entre los hallazgos se incluyen la hiperplasia de células basales, papilomatosis o elongación de papilas, y el edema intercelular o espongirosis, los cuales son comunes a cualquier daño celular y no únicamente observados en la EE. Por otro lado, altamente sugestivo de la entidad son el hallazgo del infiltrado inflamatorio intraepitelial de eosinófilos (con un número mayor de 15/CGA) y la degranulación de eosinófilos¹⁰. También se ha descrito un aumento del número de mastocitos, presencia de queratinocitos necróticos en la superficie, y fibrosis de lámina propia¹⁶. Del mismo modo, puede ser evidente la formación de microabscesos eosinofílicos (definidos como la presencia de 4 o más eosinófilos contiguos en la superficie del epitelio esofágico). Esto último fue valorado en un estudio realizado en 292 pacientes con ERGE, sin encontrar en ninguno de los casos microabscesos eosinofílicos; sin embargo, en los casos de EE, fue un hallazgo que osciló en 25 a 45%⁹. Estudios complementarios de inmunohistoquímica para la proteína básica mayor (*major basic protein-MBP*), la cual identifica fácilmente los eosinófilos y las células degranuladas, pueden ser por lo tanto de utilidad diagnóstica¹⁶.

Desde el punto de vista de los hallazgos histopatológicos, se plantea el diagnóstico diferencial con la ERGE y la esofagitis por hipersensibilidad medicamentosa, entidades donde estos criterios muestran una menor significancia³⁰. La ERGE es la causa más frecuente de aumento de la infiltración eosinofílica, predominantemente en el esófago distal, mientras que este hallazgo a nivel del esófago superior y medio es más característico de EE⁹. Por otra parte, aunque el grado de eosinofilia y la extensión longitudinal esofágica

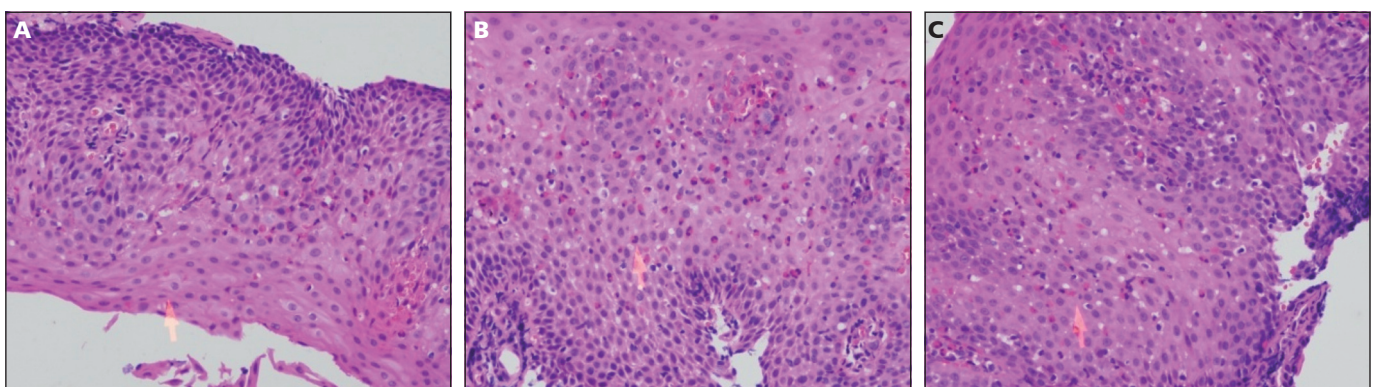


Figura 4. Apariencia histológica común de la superficie esofágica en la EE. **(A)** H&E 20x Muestra hiperplasia de células basales, papilomatosis. **(B)** y **(C)** H&E 40x Presencia de numerosos eosinófilos intraepiteliales. Microfotografía cortesía de la Dra. Rocío López P. (Fotografías originales Departamento de Patología Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá).

fágica es actualmente desconocido para la ERGE, en ésta se observa un menor número de eosinófilos que en diferentes estudios no han superado una densidad eosinofílica de 7-10/CGA²⁰.

Estudios no invasivos

Actualmente se llevan a cabo investigaciones acerca de biomarcadores no invasivos tales como IgE sérico, CD23, eotaxinas, IL-5, y productos de granulación eosinofílica¹⁶, los cuales serían de gran utilidad diagnóstica futura, ya que permitirían correlacionar presencia de enfermedad, respuesta a tratamiento, gravedad y remisión, lo anterior teniendo en cuenta que la EE es una entidad con una posible asociación de hipersensibilidad e inmunomediada por Th2³¹.

En esta entidad, los niveles de IgE pueden estar elevados, así como también puede existir eosinofilia periférica, que según lo reportado por Baxi y cols., se observa en hasta 67% de los pacientes³². Por otro lado, en la revisión realizada por Arora y cols., de grandes series publicadas en población adulta, la eosinofilia en sangre periférica se encontró en el rango de 5 a 50% de los pacientes, y el aumento de la IgE sérica y la positividad de las pruebas alérgicas cutáneas y de radioabsorbancia alérgica (RAST) varió entre 40-83%⁹. Sin embargo, actualmente la especificidad y sensibilidad de estas pruebas de laboratorio no están ampliamente validadas y requieren mayores estudios para que su efectividad sea probada en adultos. Adicionalmente, muchas de estas pruebas no son recomendadas para el diagnóstico rutinario de la EE dado su baja disponibilidad y alto costo, por lo tanto, es necesario un mayor número de investigaciones para establecer métodos diagnósticos más específicos¹¹.

Tratamiento

Actualmente, no existe un consenso respecto al manejo óptimo de la EE, debiendo tenerse en cuenta factores como la edad del paciente, gravedad e impacto en la calidad de vida, así como las comorbilidades asociadas a cada individuo. Entre las diferentes modalidades terapéuticas administradas únicas, o en combinación, están la terapia nutricional, la farmacológica (IBP, corticoides sistémicos y tópicos, Montelukast y agentes biológicos) y la dilatación endoscópica^{1,14}.

Terapia nutricional

Se utilizan tres estrategias nutricionales^{10,24,27}: La primera de ellas es la dieta elemental, en donde los alimentos sólidos son sustituidos por una fórmula pro-

teica de aminoácidos sintéticos con el fin de eliminar todos los posibles alérgenos alimentarios. La segunda es la dieta de eliminación específica, la cual es llevada a cabo bajo la hipótesis de una estrecha relación entre la EE y los trastornos alérgicos, ya que los alérgenos son el estímulo para generar la respuesta inflamatoria. Por lo tanto, esta dieta se realiza de acuerdo a las pruebas cutáneas *prick* o pruebas epicutáneas, y los alimentos identificados como alérgenos son posteriormente reintroducidos de manera individual en la dieta, evaluando progresivamente la respuesta sintomática y la mejoría histopatológica. La tercera es la dieta de eliminación estándar, la cual consiste en evitar empíricamente los seis alimentos que más frecuentemente causan una respuesta eosinofílica, que en el orden más probable son la leche, huevos, soya, trigo, nueces y maíz, según lo descrito por Markowitz y Liacouras¹².

Straumann y cols., realizaron un estudio en seis adultos con EE, quienes fueron sometidos a una dieta de eliminación específica durante 6 semanas, siendo esta inefectiva ya que los síntomas y hallazgos histopatológicos se mantuvieron sin cambios¹. Por otro lado, Gonsalves y cols., llevaron a cabo la dieta de eliminación estándar en 33 adultos y encontraron que la eosinofilia en esófago distal disminuyó en una media de 36/CGA a 2/CGA, y en el esófago proximal de 50/CGA a 5/CGA, con $p < 0,001$ ¹⁰. Del mismo modo, Gonsalves y cols., aplicaron una dieta de eliminación a 50 adultos con EE y posteriormente fueron reintroducidos sistemáticamente en 20 individuos, logrando una mejoría significativa de los síntomas, hallazgos endoscópicos e histopatológicos, lo anterior indicando una mediación patogénica de alérgenos alimentarios sobre la EE³³.

Sin embargo, la mayoría de los estudios publicados han sido realizados en población pediátrica, desconociendo con certeza si las dietas elemental o de eliminación específica son eficaces en adultos. Además, dado que la EE es una patología crónica, se pudiera dificultar el cumplimiento de estas terapias, tomando en cuenta su costo y su inadecuada tolerancia en adultos¹⁷.

Terapia farmacológica

Aunque hasta el momento no se ha encontrado el tratamiento ideal de la EE, diferentes series indican que la base terapéutica sería el uso de corticosteroides (evidencia grado 2B)²⁴. Los corticoides sistémicos tienen un gran impacto en la esofagitis eosinofílica como lo reportado por Liacouras y cols., donde un estudio retrospectivo en 381 pacientes con EE reporta una mejoría significativa clínica e histológica con el uso de corticoides sistémicos; sin embargo, los síntomas recurrieron tras su suspensión¹⁶. Al ser la EE una

Artículos de Revisión

entidad de evolución crónica, es necesaria una terapia de mantenimiento, por esta razón la terapia sistémica estaría recomendada únicamente en aquellos episodios agudos o graves, teniendo en cuenta los efectos adversos asociados a su administración sistémica.

Los corticoesteroides tópicos han demostrado tener una eficacia comparable respecto de los sistémicos, pero sin sus efectos adversos. El propionato de fluticasona ha demostrado ser una medida terapéutica eficaz en varias series, al lograr una adecuada respuesta sintomática, la desaparición de la infiltración eosinofílica esofágica, facilidad de uso y un adecuado perfil de seguridad⁹. Un estudio realizado en pacientes adultos con EE y disfagia para sólidos que recibieron tratamiento con esteroides tópicos, reportó alivio sintomático completo en un tiempo aproximado de cuatro meses. No obstante, entre 50 a 60% de los pacientes desarrollaron sintomatología recurrente en un período de 12 a 18 meses posterior al tratamiento, y entre los efectos adversos se reportó xerostomía y candidiasis esofágica⁹. De manera adicional, en relación al propionato de fluticasona en aerosol, existe evidencia clínica que muestra resultados negativos. Alexander y cols., realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 42 adultos con EE y aunque encontraron una mejoría en la respuesta histológica, ésta no condujo a una respuesta favorable sintomática³⁴. La dosis recomendada en adultos es de 1.760 microgramos/día (4 inhalaciones dos veces al día, 220 microgramos/día por inhalación), con períodos de duración cortos que van desde 15 días hasta 3 meses de tratamiento, aunque su duración óptima y la de mantenimiento aún no se han definido completamente¹¹.

Los antagonistas de los leucotrienos (ALT) son sustancias quimio-atrayentes de los eosinófilos. Attwood y cols., trataron con Montelukast a 8 pacientes, recibiendo dosis iniciales desde 10 mg/día hasta 100 mg/día, junto con una dosis de mantenimiento entre 20 a 40 mg/día. Del total de pacientes, siete mostraron completa mejoría de la disfagia; sin embargo, seis pacientes presentaron recurrencia de los síntomas al disminuir o suspender la dosis, y no se logró una disminución del infiltrado eosinofílico esofágico. El Montelukast necesita ser administrado diariamente, siendo ésta una posible limitante, al tiempo que su eficacia es controvertida en la actualidad¹⁰.

Finalmente, la terapia biológica actúa frente a sustancias específicas de la cascada inflamatoria. El Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la IL-5 que juega un papel principal en la regulación de los eosinófilos¹. Straumann y cols., realizaron un ensayo clínico aleatorizado doble ciego (piloto) en 11 adultos con EE, comparando Mepolizumab con placebo, sin obtener una diferencia en la mejoría sintomática en comparación con placebo.

No obstante, se observó una mayor disminución en el recuento eosinofílico esofágico con Mepolizumab *versus* placebo (67% vs 25%)³⁵. Por otro lado, Garrett y cols., desarrollaron un estudio en cuatro pacientes con síndrome hipereosinofílico, demostrando los efectos benéficos del Mepolizumab (10 mg/kg con intervalos de 4 semanas), tanto en mejoría sintomática y endoscópica como en la disminución del infiltrado eosinofílico, resultados que fueron corroborados por Stein y cols.^{11,12}. Aunque parece ser una terapia prometedora, es necesario realizar estudios más amplios para evaluar estos efectos a largo plazo junto con el perfil de seguridad.

Terapia endoscópica

Es importante considerar las dilataciones esofágicas como tratamiento endoscópico, teniendo en cuenta que la extensión de la infiltración eosinofílica a capas profundas del esófago, el proceso inflamatorio crónico y la fibrosis subepitelial asociada pueden producir estenosis y disminución de la distensibilidad esofágica, ocasionando disfagia e impactación de alimentos¹. Se han realizado algunos reportes de alivio eficaz de la disfagia después de la dilatación, por lo cual esta técnica ha sido propuesta como tratamiento de elección por parte de algunos autores. La mayoría de los pacientes recurren sintomáticamente, en un promedio de 3 a 8 meses después de realizado el procedimiento, ya que esta medida no aborda el proceso inflamatorio subyacente¹⁰. Sin embargo, la eficacia a largo plazo de la dilatación esofágica en EE sigue siendo aún investigada.

Dado que en la EE existe un mayor riesgo intrínseco de desgarro de la mucosa y perforación esofágica, Gupte y cols., indican que la dilatación debería realizarse con precaución y bajo una adecuada selección de los pacientes¹⁶. Como complicaciones de esta técnica, un estudio reportó dolor retroesternal que requirió analgesia y hospitalización en el 9,3% de los casos, y perforación esofágica en 1,5% de los casos²⁶. Sin embargo, Croese y cols., encontraron desgarro de la mucosa sin ninguna complicación grave en 87% de sus pacientes, sugiriendo que es un procedimiento relativamente seguro³⁶.

Con el fin de minimizar los riesgos, Kaplan y cols., recomiendan la administración de un tratamiento esteroideo tópico, incluso dos meses previos al procedimiento, absteniéndose de realizar dilataciones, eliminaciones de bolo alimenticio e incluso biopsia, ya que pueden plantear un riesgo mayor de perforación¹⁶. Sin embargo, es importante llevar a cabo ensayos clínicos que evalúen la disminución del riesgo de complicaciones en aquellos pacientes sometidos a tratamiento médico previo.

Pronóstico

Según el informe realizado por Straumann y cols., en 30 pacientes adultos con EE, únicamente en 3% de los casos se evidenció un importante impacto social negativo, la inflamación eosinofílica no progresó al resto del tracto gastrointestinal, ningún paciente murió y todos mantuvieron un adecuado estado de salud; sin embargo, hasta 71% de los adultos requirieron intervención endoscópica por impactación alimentaria¹². Por otra parte, Orenstein y cols., observaron que uno de cada tres pacientes son asintomáticos, sin tratamiento médico¹¹. Remedios y cols., informaron que la inflamación crónica de la EE puede conducir a disfunción de esfínter esofágico inferior y causar reflujo secundario a esta entidad clínica¹⁶. Finalmente, se ha encontrado que el infiltrado inflamatorio reduce con el tiempo, lo cual explicaría una menor incidencia en adultos.

Los datos disponibles en la población adulta tienden a indicar que la EE es una patología benigna, estable, sin un compromiso significativo en la morbimortalidad. No obstante, debido al persistente estado inflamatorio se convierte en una entidad recidivante, que a largo plazo afectará la motilidad, generando obstrucción mecánica. Sin embargo, Straumann y cols., indican que la EE no evidencia ser un potencial maligno para cáncer⁹. Por otra parte, Furuta y cols., sugieren que son necesarios estudios prospectivos a largo plazo para descartar totalmente esta asociación².

Conclusiones

La EE es una enfermedad clínico-patológica emergente y cada vez más reconocida en la población adulta. El número de publicaciones ha aumentado mundialmente en la última década ya que los médicos están reconociendo más ampliamente esta entidad.

Con la evidencia disponible, entre los síntomas que más frecuentemente se reportan está la disfagia, generalmente presente en hombres con predisposición atópica, y la impactación alimentaria. En los pacientes con sospecha de EE debe solicitarse una endoscopia digestiva alta para obtener una adecuada visualización y toma de múltiples biopsias esofágicas, independientemente de los hallazgos macroscópicos. Es por esto que los endoscopistas deberían tener en cuenta la importancia de ello ante un cuadro clínico sugestivo, ya que hasta 10% de los casos de EE pueden presentar un aspecto endoscópico normal¹⁴.

El diagnóstico y tratamiento precoz pueden prevenir potenciales complicaciones como fibrosis y estenosis esofágica. Entre las múltiples opciones terapéuticas, las dietas de eliminación en la población adulta parecen ser inadecuadas dada una pobre ad-

herencia. Los esteroides tópicos, hasta el momento, indican ser el tratamiento de elección por ser eficaces y seguros sin los claros efectos adversos de los corticoides sistémicos; por otro lado, los beneficios de los antihistamínicos y el Montelukast aún son controversiales³. Recientemente, la terapia biológica parece ser benéfica, pero aún se necesita confirmarse su eficacia.

En los diferentes estudios que han evaluado la EE se han empleado criterios subjetivos para valorar la respuesta terapéutica, y no existen criterios objetivos que se hayan desarrollado con este fin. Creemos necesaria la realización de ensayos clínicos controlados y multicéntricos que permitan evaluar la eficacia de las diferentes medidas terapéuticas junto con análisis de costo-efectividad, teniendo en cuenta que hasta el momento, la mayoría de las publicaciones son informes de casos o series¹¹. Del mismo modo, un consenso diagnóstico mejoraría el desarrollo de investigaciones futuras, teniendo en cuenta que entre los diferentes casos publicados existe una heterogeneidad en la determinación de puntos de corte de infiltración eosinofílica, que oscilan entre 15/CGA a > 30/CGA, lo anterior afectando no solo los datos epidemiológicos, sino los criterios de respuesta terapéutica. Del mismo modo, no existe homogeneidad en los estudios histológicos respecto a la localización de la muestra esofágica proximal o distal, generando así un factor de confusión en el diagnóstico de entidades diferenciales. Asimismo, existe la necesidad de consolidar las recomendaciones terapéuticas en cuanto a duración y dosis, las cuales deben ser individualizadas con base en la gravedad de la enfermedad³.

Como hemos mostrado en esta revisión, muchas preguntas siguen sin respuesta a pesar de las recientes investigaciones. Por lo tanto, creemos fundamental un enfoque multidisciplinario entre gastroenterólogos, otorrinolaringólogos, patólogos e inmunólogos con el fin de comprender mejor la historia natural de la EE, desarrollando así estrategias diagnósticas seguras y eficaces, especialmente identificando nuevos enfoques terapéuticos de mantenimiento y control de las complicaciones a largo plazo, las cuales son áreas interesantes de futura investigación.

Resumen

Introducción: La esofagitis eosinofílica (EE) es una enfermedad clínico-patológica primaria del esófago, caracterizada por infiltración eosinofílica densa y actualmente identificada como una entidad emergente a nivel mundial, capaz de producir disfagia e impactación alimentaria en adultos. **Objetivo:** Revisión de la literatura y análisis de la evidencia actual de EE en el adulto. **Metodología:** Se realizó una búsqueda electrónica en PubMed para identificar literatura relevante sobre epidemiología, patogenia, presentación clínica,

Artículos de Revisión

diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Se utilizaron los términos MeSH: '*Eosinophilic esophagitis*' AND '*adults*', incluyendo estudios publicados desde 1975 a 2012, en idiomas inglés y español. **Resultados:** Un total de 467 artículos se identificaron en PubMed, donde 374 corresponden a adultos. Durante los últimos seis años se publicó el 80% de ellos, siendo en su mayoría informes de casos o series de casos. Aunque la patogenia es desconocida, la presente revisión sugiere que es multifactorial, con alteración de la respuesta inmune y componente genético. Se encontró que los pacientes adultos presentan frecuentemente una larga historia de disfagia o impactación alimentaria. Actualmente, no existe un consenso establecido para el diagnóstico

histológico, sin embargo, la infiltración eosinofílica de 15/campo de gran aumento es aceptada. El tratamiento más comúnmente indicado en adultos son los corticosteroides tópicos. Aunque la EE es una patología crónica, no parece impactar significativamente la morbimortalidad. **Conclusiones:** La EE es una enfermedad inflamatoria crónica con compromiso inmunoalérgico, que requiere un diagnóstico clínico e histológico. Se sugiere un enfoque multidisciplinario con el fin de comprender su historia natural, desarrollando así futuros enfoques terapéuticos.

Palabras clave: Esofagitis eosinofílica, disfagia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, adultos, revisión.

Referencias

- 1.- Furuta GT, Straumann A. Review article: the pathogenesis and management of eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 173-82.
- 2.- Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133: 1342-63.
- 3.- Bergquist H, Bove M. Eosinophilic esophagitis in adults: An ear, nose, and throat perspective. *Laryngoscope* 2009; 119: 1467-71.
- 4.- Dobbins JW, Sheahan DG, Behar J. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterology* 1977; 72: 1312-6.
- 5.- Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978; 74: 1298-301.
- 6.- Attwood S, Smyrk T, Demeester T, Jones J. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 109-16.
- 7.- Shi YN, Sun SJ, Xiong LS, Cao QH, Cui Y, Chen MH. Prevalence, clinical manifestations and endoscopic features of eosinophilic esophagitis: A pathological review in China. *J Dig Dis* 2012; 13: 304-9.
- 8.- Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 3-20.
- 9.- Arora AS, Yamazaki K. Eosinophilic esophagitis: Asthma of the esophagus? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 523-30.
- 10.- Gonsalves N, Kahrilas PJ. Eosinophilic oesophagitis in adults. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 1017-26.
- 11.- Yan BM, Shaffer EA. Eosinophilic esophagitis: a newly established cause of dysphagia. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2328-34.
- 12.- Swoger JM, Weiler CR, Arora AS. Eosinophilic esophagitis: is it all allergies? *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1541-9.
- 13.- Veerappan GR, Perry JL, Duncan TJ, Baker TP, Maydonovitch C, Lake JM, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in an adult population undergoing upper endoscopy: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 420-6.
- 14.- Remedios M, Jones D, Kerlin P. Eosinophilic oesophagitis: epidemiology, pathogenesis and management. *Drugs* 2011; 71: 527-40.
- 15.- 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.
- 16.- Gupte AR, Draganov PV. Eosinophilic esophagitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 17-24.
- 17.- Beltrán C, García R, Espino A, Silva C. Esofagitis eosinofílica: Una entidad emergente. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2009; 69: 287-98.
- 18.- Lucendo Villarin AJ, De Rezende L. Esofagitis eosinofílica. Revisión de conceptos fisiopatológicos y clínicos actuales. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 234-43.
- 19.- Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Mateos-Rodríguez JM, Pérez-Gallardo B, Prieto-Bermejo AB. Overlap of reflux and eosinophilic esophagitis in two patients requiring different therapies: A review of the literature. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1463-6.
- 20.- Spechler SJ, Genta RM, Souza RF. Thoughts on the complex relationship between gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1301-6.
- 21.- Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, Rubinas TC, Wilson LA, Woosley JT, et al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1305-13.
- 22.- Desai TK, Stecevic V, Chang CH, Goldstein NS, Badizadegan K, Furuta GT. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 795-801.

- 23.- Remedios M, Campbell C, Jones DM, Kerlin P. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 3-12.
- 24.- Luna-Sánchez S, Martínez-Machuca S, Coca-Díaz M. Esófagitis eosinofílica. *Semergen* 2011; 37: 303-6.
- 25.- Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, Rao MS, Hirano I. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 313-19.
- 26.- Dellon ES, Aderoju A, Woosley JT, Sandler RS, Shaheen NJ. Variability in diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2300-13.
- 27.- Sgouros SN, Bergele C, Mantides A. Eosinophilic esophagitis in adults: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 211-7.
- 28.- Kelley ML, Frazer JP. Symptomatic mid-esophageal webs. *JAMA* 1966; 197: 143-6.
- 29.- Straumann A, Rossi L, Simon HU, Heer P, Spichtin HP, Beglinger C. Fragility of the esophageal mucosa: a pathognomonic endoscopic sign of primary eosinophilic esophagitis? *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 407-12.
- 30.- Mueller S, Neureiter D, Aigner T, Stolte M. Comparison of histological parameters for the diagnosis of eosinophilic oesophagitis *versus* gastro-oesophageal reflux disease on oesophageal biopsy material. *Histopathology* 2008, 53: 676-84.
- 31.- Gupta SK. Noninvasive markers of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008; 18: 157-67.
- 32.- Baxi S, Gupta SK, Swigonski N, Fitzgerald JF. Clinical presentation of patients with eosinophilic inflammation of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 473-8.
- 33.- Gonsalves N, Yang G-Y, Doerfler B, Ritz S, Ditto AM, Hirano I. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology* 2012; 142: 1451-9.
- 34.- Alexander JA, Jung KW, Arora AS, Enders F, Katzka DA, Kephart GM, et al. Swallowed fluticasone improves histologic but not symptomatic response of adults with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 742-9.
- 35.- Elliott EJ, Thomas D, Markowitz JE. Non-surgical interventions for eosinophilic esophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 17; 3: CD004065.
- 36.- Croese J, Fairley SK, Masson JW, Chong AK, Whitaker DA, Kanowski PA, et al. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 516-22.