

ESOFAGITE EOSINOFÍLICA

Mariana COUTO, Susana RODRIGUES, Susana PIEDADE, Ângela GASPAR,
Mário MORAIS-ALMEIDA, Guilherme MACEDO

RESUMO

A esofagite eosinofílica (EE) é uma doença inflamatória do esófago caracterizada pela infiltração significativa e isolada da mucosa esofágica por eosinófilos, associada a clínica de disfunção esofágica, que atinge crianças e adultos e que tem sido reconhecida como causa cada vez mais frequente de sintomatologia semelhante à da DRGE mas refractária a medidas anti-refluxo. Frequentemente está associada a alergia alimentar ou outras doenças atópicas. Uma vez que não existem sintomas, alterações ao exame objectivo, biomarcadores serológicos ou achados endoscópicos patognomónicos de EE, o seu diagnóstico implica um alto grau de suspeição clínica, pelo que se revela essencial a actualização deste tema; por outro lado, tratando-se de uma entidade clínica crónica, de carácter recidivante e com potencial de causar importantes alterações estruturais esofágicas, o seu reconhecimento rápido é essencial para a atempada instituição de terapêutica adequada, impondo uma revisão constante deste tema, assim como cooperação estreita entre gastroenterologistas e imunoalergologistas. O tratamento assenta em duas modalidades principais: dieta alimentar e/ou terapêutica farmacológica, dependendo da co-existência ou não de sensibilização a alergénios alimentares. É objectivo deste trabalho a revisão deste tema, considerando as normas orientadoras publicadas, assim como a apresentação de uma proposta de algoritmo de actuação diagnóstica e terapêutica.

SUMMARY

EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS

Eosinophilic esophagitis (EE) is an inflammatory disease of the esophagus characterized by significant and isolated infiltration of the esophageal mucosa by eosinophils, associated with clinical symptoms of esophageal dysfunction, affecting children and adults. It is an increasingly frequent cause of symptoms similar to gastroesophageal reflux disease but refractory to anti-acid therapeutic. It is commonly associated with food allergies or other atopic diseases. Since there are no symptoms, signs, serological biomarkers or endoscopic findings pathognomonic of EE, the diagnosis requires a high degree of suspicion; moreover, due to its chronic relapsing nature the potential to cause major esophageal structural changes, its early recognition and close cooperation between gastroenterologists and immunoallergologists is essential for the timely institution of appropriate therapy. The treatment is based on two main strategies: diet and / or pharmacotherapy, depending on the co-existence of sensitization to food allergens. It is our aim to review this issue, considering recent guidelines, as well as propose a diagnostic and therapeutic algorithm.

M.C.: Serviço de Imunoalergologia. Hospital São João. Porto. Portugal

S.R., G.M.: Serviço de Gastroenterologia. Hospital São João EPE. Porto. Portugal

S.P., A.G., M.M-A.: Centro de Imunoalergologia José de Mello Saúde. Hospital CUF-Descobertas. Lisboa. Portugal

INTRODUÇÃO

Sendo o esófago desprovido de eosinófilos, a sua presença nesta porção do tubo digestivo é sempre indicativa de patologia subjacente¹⁻³. Várias são as patologias que cursam com infiltração eosinofílica, incluindo a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), infecções parasitárias e fúngicas, doença inflamatória intestinal (DII), gastrite eosinofílica, vasculites, neoplasias, doenças do tecido conjuntivo, reacção de hipersensibilidade a fármacos ou síndrome hiper-eosinofílica⁴⁻⁷. A esofagite eosinofílica (EE) é uma doença inflamatória do esófago também caracterizada pela infiltração significativa e isolada da mucosa esofágica por eosinófilos associada a sintomatologia clínica de disfunção esofágica, que tem sido reconhecida como causa cada vez mais frequente de sintomatologia semelhante à da DRGE mas refractária a medidas anti-refluxo, atingindo crianças e adultos⁸. A histologia da mucosa esofágica revela a presença de 15 ou mais eosinófilos por campo de grande ampliação (CGA), com a mucosa do restante tracto gastrintestinal normal⁸.

É objectivo deste trabalho a revisão deste tema, considerando as normas orientadoras propostas pela Associação Americana de Gastreterologia e pela Sociedade Norte-Americana de Gastreterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica⁸, uma vez que, não havendo sintomas, alterações ao exame objectivo, biomarcadores serológicos ou achados endoscópicos patognomónicos de EE, o seu diagnóstico implica um alto grau de suspeição clínica; por outro lado, tratando-se de uma entidade clínica crónica, de carácter recidivante e com potencial de causar importantes alterações estruturais esofágicas, o seu reconhecimento é essencial para a atempada instituição de terapêutica adequada.

EPIDEMIOLOGIA

Descrita pela primeira vez em 1978 por Landres e colaboradores⁹ e reconhecida desde 1993 como entidade clínica distinta¹⁰, só nos últimos anos se assistiu a um aumento de publicações sobre a EE. De facto, até 1998 apenas tinham sido descritos na literatura 34 casos de EE, dos quais cerca de metade ocorrendo em idade pediátrica¹¹, contrastando com a vasta produção literária da última década¹². Mas corresponderá a uma verdadeira “explosão” epidemiológica de novos casos? Dois importantes estudos^{13,14} avaliaram a incidência e a prevalência da esofagite eosinofílica em diferentes grupos etários:

Um estudo, nos Estados Unidos da América, incluiu uma população de crianças e encontrou uma incidência anual de 12,8 casos por cada 100.000 habitantes e uma prevalência de 43/100.000, reflectindo um aumento da ordem de 4 vezes num período de 3 anos (9,9/100.000 em

2000 para 43/100.000 em 2003)¹³.

Um estudo suíço, envolvendo adultos, encontrou uma incidência anual de 1,7/100.000, e uma prevalência de EE de 30 por cada 100.000 habitantes, verificando-se um aumento significativo (15 vezes em 18 anos) também neste grupo etário¹⁴.

É de salientar ainda o facto de esta doença poder assumir uma maior relevância em determinados subgrupos (Quadro 1)¹³⁻²⁵, nomeadamente em doentes com história de impacto alimentar, em que pode chegar aos 54%¹⁸, ou crianças com esofagite e sintomatologia sugestiva de refluxo, em que a frequência da EE poderá chegar a aproximadamente 30%, tal como reportado recentemente por DeBrosse e colaboradores; nesse estudo, retrospectivo, foram avaliadas 870 lâminas das biópsias esofágicas realizadas entre 1982 e 1999 provenientes de 666 doentes com esofagite de refluxo, tendo sido identificado que 198 destes apresentavam no seu esófago 15 ou mais eosinófilos/CGA, cumprindo, portanto, os critérios diagnósticos de EE²⁴. Por outro lado, uma vez que a maioria dos doentes com EE apresentam antecedentes pessoais e/ou familiares de atopia, com sensibilização a aeroalergénios e/ou alimentos^{13,26}, embora não havendo nenhum estudo epidemiológico que o avalie até à data, é provável que a EE seja também mais prevalente em doentes atópicos do que na população em geral. Apesar de também não ser conhecida a prevalência de EE em crianças com patologia respiratória primária, a sua existência deverá ser considerada em crianças com estridor, hipertrofia das vegetações adenóides, laringites, estenose suglótica ou pneumonias de repetição ou aspiração^{25,27}.

Ainda que nos estudos populacionais se reporte um grande aumento na incidência de EE, no estudo de DeBrosse e colaboradores, contudo, quando os dados da incidência foram ajustados para o aumento do número de biópsias realizadas durante o período de tempo avaliado (40 vezes mais), concluiu-se que a proporção de doentes com EE se tem mantido constante ao longo dos anos²⁴, apoiando os dados reportados em estudos anteriores metodologicamente semelhantes^{28,29}, suportam a hipótese de estarmos, não perante uma emergência de novos casos, mas sim a tomar consciência de uma entidade clínica subdiagnosticada.

A EE atinge sobretudo o sexo masculino (3/4 dos doentes em idade adulta e 2/3 em idade pediátrica)⁸, e a maioria dos indivíduos afectados são caucasianos (mais de 90% em alguns estudos)³⁰. Nos adultos, a EE afecta sobretudo entre a terceira e a quarta décadas de vida, apesar de estarem identificados doentes com idades bem mais avançadas^{31,32}; na criança ocorre predominantemente entre os 5 e os 10 anos¹².

Uma forma familiar de EE ocorre em cerca de 10% dos doentes^{7,13,33}, apresentando, no entanto, características clínicas e patológicas semelhantes às formas esporádicas de EE³⁴.

Quadro 1: Estudos epidemiológicos avaliando esofagite eosinofílica em diferentes populações (adaptado de Chegade e colaboradores¹²)

Estudo	Tipo	População	Faixa etária	Localização	Datas	Prevalência ou % de doentes estudados
Noel <i>et al</i> ¹³	R	CE / CM	C	EUA	2003	43/100 000
Straumann <i>et al</i> ^{14,15}	P	CE / CM	A	Suíça	2007	30/100 000
Ronkainen <i>et al</i> ¹⁶	P	Indivíduos sintomáticos / PG	A	Suécia	1998	0,4%
Cherian <i>et al</i> ¹⁷	R	CE / CM	C	Austrália	2004	8,9/100 000
Liacouras <i>et al</i> ¹⁸	P	Doentes com sintomas de refluxo e esofagite / CM	C	EUA	1993-1995	9,3%
Fox <i>et al</i> ¹⁹	R	Doentes com esofagite / CM	C	EUA	1997-2002	6,8%
Esposito <i>et al</i> ²⁰	R	Doentes com esofagite / CM	C	Itália	2000-2004	3,5%
Byrne <i>et al</i> ²¹	R	Doentes com impacto alimentar esofágico / CM	A	EUA	1999-2004	11%
Desai <i>et al</i> ²²	P	Doentes com impacto alimentar esofágico / CM	A	EUA	2000-2003	54%
Kerlin <i>et al</i> ²³	P	Doentes com impacto alimentar esofágico / CM	A	Austrália	2002-2004	48%
DeBrosse <i>et al</i> ²⁴	R	Doentes com esofagite / CM	C	EUA	1982-1999	30%

R – retrospectivo; P – prospectivo; CE – consulta externa; CM – centro médico; PG – população geral; C – crianças; A – adultos.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Apesar de a EE cursar na maioria dos casos com manifestações clínicas sobreponíveis às da DRGE, o panorama de apresentação pode ser extremamente variável e dependente da faixa etária. No adulto, são queixas mais típicas o impacto alimentar, a disfagia intermitente e a dor torácica³⁶. No Quadro 2 estão representadas as principais manifestações clínicas de acordo com a distribuição etária.

Um episódio de impacto alimentar grave exigindo extracção endoscópica do alimento corresponde a uma forma frequente de apresentação da doença, particularmente na adolescência, e deve sempre levar a suspeição clínica de EE. Muitos doentes apresentam sintomas durante vários anos, incluindo múltiplos episódios de impacto alimentar, antes de se estabelecer o diagnóstico de EE^{22,37}. O desconhecimento desta patologia tem, portanto, significativo impacto na saúde das crianças e adultos afectados, podendo inclusivamente ser interpretada como sendo do foro psiquiátrico, tal é a sua possível repercussão, não só no estado físico, como no psicológico/comportamental do doente²⁵.

HISTÓRIA NATURAL

Tratando-se de uma patologia só recentemente reconhecida como entidade clínica, o prognóstico a longo prazo da EE é ainda em grande parte desconhecido. A frequente ocorrência de recidivas após suspensão da terapêutica³⁸ e a possibilidade apontada da EE persistir para a idade adulta nas crianças afectadas³⁹, suportam a designação de doença crónica. A inflamação crónica, por sua vez, pode levar a um processo irreversível de remodelação e progressão para fibrose e estenose esofágicas. Por outro lado, várias doenças inflamatórias crónicas e imunológicas do tracto gastrintestinal, comportam um risco aumentado de desenvolvimento de neoplasias malignas locais e, além disso, doenças eosinofílicas crónicas caracterizam-se pela presença de clones de células T anormais e risco aumentado de doenças linfoproliferativas. O estudo mais longo realizado até à data, que envolveu 30 doentes em *follow-up* até 11,5 anos, não o verificou⁴⁰, assim como não foi reportada até à data ocorrência de metaplasia esofágica mesmo em adultos com EE grave⁸, em oposição ao que ocorre na DRGE; desta forma, o risco de desenvolvimento de neoplasias malignas parece ser baixo, mas os autores sugerem vigilância apertada até que mais estudos assim o

Quadro 2: Principais manifestações clínicas de EE, de acordo com a faixa etária^{25,35}

Faixa etária	Manifestações clínicas
Lactentes	Recusa alimentar ou intolerância Irritabilidade Vómitos Má progressão estaturo-ponderal
Crianças	Dor abdominal Vómitos Sintomas de DRGE Disfagia Aversão à comida/Dieta muito limitada Má progressão estaturo-ponderal
Adolescentes	Disfagia Impacto alimentar esofágico Náuseas Sintomas de DRGE Dieta muito limitada
Adultos	Disfagia intermitente Impacto alimentar esofágico

DRGE: Doença de refluxo gastro-esofágico

confirmem⁴⁰. Também não parece haver risco de progressão para outra doença gastrointestinal³⁹. Embora a EE não esteja, portanto, até à data, associada a uma limitação da esperança média de vida, do ponto de vista sintomático, a perspectiva não é tão animadora, com 97% dos doentes a manterem disfagia persistente e 71% com pelo menos um episódio de impacto alimentar aos 7 anos de *follow-up*⁴⁰. No entanto, a actividade da doença pode revelar-se extremamente variável, independentemente da intervenção terapêutica, existindo evidência de remissões espontâneas em adultos e crianças²⁵.

Outros estudos de *follow-up*, como os de Potter e colaboradores, Croese e colaboradores ou Liacouras e colaboradores (o maior estudo longitudinal, incluindo 381 crianças) são unânimes na identificação de remodelação esofágica, ocorrência de anéis e estenoses, por vezes com necessidade de dilatação endoscópica⁴¹⁻⁴³. Apesar de muito rara, a perfuração espontânea do esófago (síndrome de Boerhaave) foi já reportada⁴⁴. A existência de um hiato temporal significativo, que pode ser mais ou menos prolongado, entre o início dos sintomas e o diagnóstico da patologia, é frequentemente referida pelos vários estudos, embora não seja conhecido até que ponto o atraso na instituição terapêutica possa contribuir para a fibrose e as restantes alterações morfológicas identificadas.

Até à data foram identificados dois factores preditivos da evolução clínica da doença:

- i) a eosinofilia periférica, que no doente adulto parece associar-se a mais episódios de disfagia⁴⁰;
- ii) as crianças com evidência de sensibilização a alérgenos alimentares respondem menos favoravelmente ao tratamento com corticosteróides⁴⁵.

PATOGENIA

A etiologia da EE não está, ainda, totalmente esclarecida, mas parece incluir factores genéticos e ambientais. Como já foi referido, a prevalência de atopia entre os doentes com EE é elevada, chegando a 81% em alguns estudos^{18,46}; para além da elevada frequência de sensibilização documentada por testes cutâneos por picada (TC) a aeroalérgenos e alérgenos alimentares (93% e 50%, respectivamente, num estudo recente)⁴⁶, e doseamento de IgEs específicas (81% com IgE positiva para pelo menos um aeroalérgeno e 82% para pelo menos um alérgeno alimentar)⁴⁷, estes doentes apresentam uma prevalência de doenças alérgicas superior à da população em geral, incluindo rinoconjuntivite, sibilância recorrente e alergia alimentar¹³. A inflamação alérgica caracteriza-se pela activação de células Th2, responsáveis pela produção de citocinas como as interleucinas (IL)-4, IL-5 e IL-13, que por sua vez promovem a formação de anticorpos do tipo IgE e contribuem para o recrutamento, maturação e activação das células efectoras, como os eosinófilos e os mastócitos. De facto, e à semelhança do que acontece noutras doenças alérgicas, histopatologicamente, a esofagite eosinofílica é caracterizada por um infiltrado inflamatório da camada epitelial do esófago, que se traduz por elevado número de linfócitos T, células dendríticas, mastócitos e eosinófilos; os doentes com EE apresentam ainda níveis elevados de IL-5 e IL-13³⁵. O papel do esófago no processo de sensibilização permanece todavia uma incógnita, desconhecendo-se se é o local primário de infiltração eosinofílica ou alvo do recrutamento maciço de eosinófilos após prévia sensibilização de outro segmento do tracto digestivo ou respiratório⁴⁸.

As evidências, por vários estudos, da resposta clínica e histológica na sequência de dietas de evicção alimentar e da recorrência dos sintomas de EE após reintrodução dos alimentos, suportam a hipótese defendida por Mann e colaboradores de uma relação causal entre a exposição aos antigénios alimentares e a libertação de histamina pelos mastócitos esofágicos sensibilizados, que por sua vez promove a migração de eosinófilos⁴⁹. Porém, ocorre anafilaxia em apenas cerca de 15% nos doentes com EE³⁰, fazendo prever que a reacção imunológica aos alimentos seja mista, envolvendo reacções alérgicas IgE e não-IgE mediadas. A suportar também a possível implicação de mecanismos de hipersensibilidade tardia encontram-se os estudos de Spergel e colaboradores, que demonstraram positividade nos testes epicutâneos com alimentos, em doentes cujos TC eram negativos⁵⁰.

Tem sido sugerida também a possibilidade da participação de aeroalergénios na patogenia desta doença, apoiada pela existência de relatos de casos clínicos de doentes com alergia respiratória e sensibilização a pólenes com agravamento dos sintomas de EE e infiltração esofágica eosinofílica durante a época polínica⁵¹, e ainda pelo facto de se verificar uma variação sazonal na incidência da esofagite eosinofílica, com as mais baixas taxas de diagnóstico durante o Inverno⁵², e um maior número de diagnósticos na Primavera⁵³, tendo sido mesmo demonstrada uma associação com significado estatístico entre a percentagem de diagnósticos de EE e as contagens de pólenes de gramíneas⁵³.

A base genética parece apontar para a implicação do gene que codifica a eotaxina-3, proteína com poderosa acção quimiotáctica de eosinófilos, uma vez que a sua expressão se encontra aumentada nos doentes com EE relativamente aos controlos⁵⁴. Estudos em modelos animais de EE provaram que a ausência do receptor da eotaxina-3 nos eosinófilos prevenia a acumulação destas células no esófago, protegendo do desenvolvimento da doença⁵⁴.

Consensual, porém, é o facto de os eosinófilos e os

diferentes mediadores inflamatórios que estes libertam terem um papel central na fisiopatologia da EE, nomeadamente o TGF- β que activa a produção de colagénio pelas células epiteliais, contribuindo para a fibrose e sintomas de dismotilidade⁵⁵. A IL-13 induz a produção de eotaxina-3 pelas células epiteliais, que por sua vez activa e atrai mais eosinófilos e, por outro lado, diminui a expressão de filagrina; esta diminuição supõe-se que reduza a capacidade de barreira do esófago, expondo-o continuamente aos alérgenos, perpetuando o processo inflamatório⁵⁶.

DIAGNÓSTICO

Não existem marcadores de EE, pelo que o diagnóstico assenta numa constelação de critérios clínicos, histológicos (Quadro 3) e despiste de outras possíveis causas de infiltração eosinofílica do esófago. Neste sentido, a questão da supressão ácida revela-se de extrema importância no diagnóstico diferencial com DRGE, uma vez que estudos recentes têm demonstrado que esta pode estar associada a infiltração significativa por eosinófilos, com mais de 20/CGA⁵⁷⁻⁵⁹, comprovando que é essencial a realização de prova terapêutica com fármaco inibidor da bomba de prótons em doses elevadas (2mg/kg/dia). Alternativamente, a evidência de pH esofágico normal através de pHmetria, na presença de suspeita clínica e dos já referidos critérios histológicos, confirma também o diagnóstico de EE⁸. Imprescindível é também a realização de biópsias da mucosa gástrica e duodenal para diagnóstico diferencial com gastrenterite eosinofílica; a infiltração eosinofílica da mucosa esofágica na EE deverá constituir um fenómeno isolado no que respeita à mucosa dos restantes órgãos do tracto gastrointestinal superior.

A biópsia da mucosa esofágica deverá cobrir os três terços do esófago, independentemente da presença ou não de alterações macroscópicas⁸ e terá um número aconselhado de seis amostras²⁵, dado que a sensibilidade é claramente superior quando se aumenta o número de

Quadro 3: Critérios de diagnóstico de EE e diagnóstico diferencial entre EE e DRGE²⁵

	Esofagite eosinofílica	DRGE
Sintomas de disfunção esofágica	Tipicamente intermitentes	Persistentes
pHmetria	Tipicamente normal no esófago distal	Refluxo gastro-esofágico moderado a grave
Terapêutica com IBP em doses elevadas	Sem melhoria clínica	Melhoria clínica significativa
Biópsia da mucosa esofágica	≥ 15 eosinófilos por CGA	<10 eosinófilos por CGA

CGA: Campo de grande ampliação; IBP: Inibidor da bomba de prótons

biópsias⁶⁰. Para além da elevada contagem de eosinófilos, outras características histológicas apoiam o diagnóstico de EE: a presença de microabscessos, hiperplasia da camada basal, alongamento papilar, inflamação e fibrose da lâmina própria e evidência de eosinófilos desgranulados^{61,62}.

Exames complementares de diagnóstico

A endoscopia digestiva alta (EDA) constitui um exame complementar imprescindível. Contrariamente à DRGE, na EE poderá haver um atingimento significativo do terço proximal do esófago. Macroscopicamente, podemos encontrar alterações inespecíficas (eritema, edema, friabilidade) e alterações sugestivas de EE, como presença de estrias lineares, anéis concêntricos (traquealização/felinização), mucosa tipo “papel crepe”, estreitamentos proximais, exsudado pontiforme esbranquiçado, anel de Schatzki e ausência da rede vascular⁸. Apesar de nenhuma das alterações endoscópicas ser patognomónica, qualquer achado dos referidos, em doente com clínica de disfagia e/ou impacto alimentar, deverá levantar forte suspeição de se tratar de uma EE⁸; contudo, a presença de mais de um é altamente sugestiva⁸. É também fundamental reconhecer que, em até 30% dos casos de EE, não são identificáveis alterações macroscópicas na EDA⁴³.

A pHmetria, habitualmente normal, deverá ser realizada, como já referido, para permitir estabelecer o diagnóstico da doença, excluindo a existência de refluxo gastroesofágico significativo.

A realização de um trânsito esófago-gástrico e/ou de manometria esofágica nestes doentes não faz parte da abordagem diagnóstica, mas poder-se-á justificar nos adolescentes ou adultos, em que a disfagia, particularmente se grave, constitui o principal sintoma de apresentação da doença²⁵. A motilidade esofágica dos doentes com EE ainda não se encontra bem caracterizada. Os resultados obtidos em manometrias esofágicas efectuadas em adultos são extremamente variáveis e incluem achados que vão desde uma peristalse normal a ineficaz (particularmente após as refeições), incluindo espasmos esofágicos difusos, acalásia, aperistalse, alterações motoras não específicas e contracções de grande amplitude, sobretudo no esófago distal^{42,60,63-67}; de todos os estudos efectuados, na globalidade encontrava-se alterada em 53% dos casos de EE⁸. A etiopatogenia da disfagia em doentes com EE é provavelmente multifactorial, mas mais estudos são necessários

para determinar a relação entre a infiltração eosinofílica, as alterações da motilidade e os sintomas de disfagia⁶⁸. Em estudos pediátricos a manometria foi normal⁶⁹⁻⁷¹.

A ecografia permite identificar um espessamento da parede esofágica e das suas diferentes camadas relativamente aos controlos⁷², porém, não está recomendada na abordagem do doente com suspeita de EE⁸.

Relativamente à avaliação alergológica, o consenso internacional recomenda a referenciação a um imunoalergologista em todos os doentes em que há confirmação histológica do diagnóstico de EE, no sentido de avaliar e tratar potenciais doenças alérgicas concomitantes⁸. Dever-se-á identificar alérgenos alimentares potencialmente implicados na etiopatogenia da doença, assim como determinar a existência de sensibilização a aeroalérgenos⁸. A avaliação laboratorial destes doentes não apresenta valor diagnóstico; existem, todavia, dois parâmetros que poderão ser informativos: a eosinofilia periférica, que ocorre em até cerca de 50% dos doentes, pode suportar a evidência de EE e do grau de compromisso dos tecidos, mas corresponde a um parâmetro não específico não sendo, portanto, diagnóstico, e desconhece-se ainda se poderá relacionar-se com a actividade da doença; o nível de IgE total surge aumentado na maioria dos doentes (60 a 78%), contudo também não está definido até à data se poderá servir como marcador de evolução ou remissão da doença⁸. O doseamento sérico de IgE específicas para alimentos não parece correlacionar-se suficientemente bem com o resultado histológico da evicção do antigénio alimentar, não sendo recomendado na avaliação alergológica de base destes doentes com o intuito de conduzir a manipulação de dietas alimentares²⁵.

Os TC com alimentos reflectem as reacções alérgicas IgE mediadas para antigénios alimentares. Já os testes epicutâneos com alimentos, de leitura às 48h e às 72h, avaliam e reflectem as reacções alérgicas não IgE mediadas, celulares, tardias (Quadro 4). A combinação dos TC e dos testes epicutâneos parece ser mais eficaz e foi já associada a um valor preditivo positivo entre 88 e 100% para todos os alimentos, excepto para o leite (41%)⁷³. Porém, os testes epicutâneos, apesar de parecerem promissores, continuam a carecer de normalização e são de difícil interpretação, não sendo ainda recomendados na avaliação de base destes doentes⁸.

Foram também já investigadas correlações entre várias citocinas do sangue e dos tecidos e, apesar de terem sido encontrados resultados estatisticamente significativos, a

Quadro 4: Tipos de reacções envolvidas na EE e testes correspondentes

Mediador predominante	Tipo de reacção	Tempo de ocorrência	sIgE	TC	TE
IgE	Tipo I	Imediata*	+	+	+
Células Th2	Tipo IV	Tardia	-	-	+

sIgE – IgE específica; TC – testes cutâneos por picada; TE – testes epicutâneos

* até 2 a 6 horas após ingestão

correlação não foi suficientemente forte para suplantar a histologia^{74,75}. Não existem, portanto, marcadores com suficiente valor preditivo positivo ou negativo que justifiquem a sua utilização numa primeira abordagem diagnóstica, nem recomendações actuais para a avaliação sistemática de biomarcadores nestes doentes⁸.

Diagnósticos diferenciais

A exclusão da DRGE faz parte da marcha diagnóstica da EE (Quadro 3); no entanto, existem outras doenças que fazem diagnóstico diferencial, destacando-se: a alergia alimentar, a gastrite (nomeadamente a gastrite a *Helicobacter pylori*), a gastrenterite eosinofílica, a estenose esofágica, a esofagite iatrogénica, a infecção parasitária, a esofagite viral (por herpes ou citomegalovírus) ou fúngica (*Candida albicans*), a DII e as doenças do tecido conjuntivo^{4-8,76}.

ABORDAGEM/TERAPÊUTICA

O tratamento ideal para a EE não foi ainda definido, uma vez que poucos ensaios clínicos controlados têm sido realizados para orientar a sua abordagem. Como resultado, a prática clínica actual é amplamente baseada em dados limitados e opinião de especialistas. Por outro lado, o objectivo do tratamento não é claro; é ainda incerto se o tratamento dos sintomas é suficiente ou se a resolução da inflamação eosinofílica é mandatória. A abordagem terapêutica desta entidade clínica tem até agora assentado na eliminação do estímulo alérgico, na obtenção do controlo sintomático e na indução de remissão prolongada da doença.

Existem três tipos de intervenções possíveis: a intervenção na dieta alimentar, o tratamento farmacológico e, em situações extremas e emergentes (impacto alimentar ou estenose esofágica graves), o tratamento endoscópico

Quadro 5: Resumo dos principais estudos com manipulação de dietas (adaptado de Swoger e colaboradores⁷⁹)

Estudo	Nº doentes	Faixa etária	Tipo de dieta	Resposta sintomática - n (%)	Nº de eosinófilos (média/CGA±DP)	
					Pré-tratamento	Pós-tratamento
Kelly et al ⁸⁰	10	C	Elementar	8/10 (80)‡	41 (15-100)§	0,5 (0-22)§
Markowitz et al ⁸¹	51	C	Elementar	49/51 (96)	33,7 ± 10,3	1,0 ± 0,6
Spergel et al ⁵⁰	24	C	Evicção*	18/24 (75)‡	55,8 ± 24,6	8,4 ± 8,4
			Elementar	6/24 (25)¶		
Spergel et al ⁷⁸	146	C	Evicção*	109/112 (97)¶	48,4 ± 24,2	1,1 ± 2,1§
			Elementar	19/19 (100)**		
Kagalwalla et al ⁸²	35	C	Evicção†	34/35 (97)	80,2 ± 44	13,6 ± 23,8
	25	C	Elementar	25/25 (100)	58,8 ± 31,9	3,6 ± 6,5
Teitelbaum et al ⁸³	11	C	Evicção†	0/11 (0)	22,5 ± 4,9	8 ± 0,9
Liacouras et al ⁴³	172	C	Elementar	160/164 (97)	38,7 ± 10,3	1,1 ± 0,6
	75	C	Evicção	72/75 (96)	47,5 ± 12,1	5,3 ± 2,7
Gonsalves ⁸⁵	33	A	Evicção†	17/18 (94)	41 ± 26	9 ± 17

C – crianças; A – adultos; CGA – campo de grande ampliação; DP – desvio-padrão.

* Dieta de evicção empírica (dos 6 alimentos conhecidos como mais alérgicos).

† Dieta de evicção dirigida (de acordo com o resultado do estudo alergológico).

‡ Resolução sintomática completa.

§ Referido como média (intervalo de confiança) no estudo original.

//Melhoria sintomática.

¶ Baseado no resultado da biópsia.

** Melhoria parcial baseada na biópsia.

eventualmente com dilatação esofágica. Independentemente do tipo de abordagem terapêutica escolhido, deverá ser realizada periodicamente reavaliação endoscópica para avaliar remissão ou recidiva histológica, embora os momentos exactos não estejam ainda definidos. O tratamento de outras doenças alérgicas associadas, incluindo a evicção de aeroalergénios, não deverá ser descuidado, uma vez que poderá ter um papel na evolução da EE⁷⁶.

Intervenção na dieta alimentar

A evidência de que a EE pode resultar de uma reacção alérgica a um antigénio alimentar justifica o tratamento com dietas de evicção. A sua eficácia a longo prazo não é clara^{50,69,77,78}, porém esta abordagem oferece a possibilidade de um tratamento não farmacológico com comprovada eficácia em idade pediátrica (Quadro 5)^{8,43,50,78-83}. Existem três tipos de dieta alimentar possíveis nestes doentes: a dieta de evicção dos alimentos conhecidos como mais alergénicos (seis alimentos - leite, ovo, peixe/marisco, frutos secos/amendoim, soja e trigo)⁸², a dieta de evicção guiada pelos resultados da avaliação alergológica e a dieta elementar baseada numa fórmula de aminoácidos (DEFA)⁸⁴. Esta última versão é considerada por vários autores a terapêutica alimentar mais eficaz na indução de remissão clínica e histológica desta doença^{79,84}.

Apesar da escassez de estudos incidindo na faixa etária adulta⁸⁵, a elevada prevalência de atopia entre os doentes com EE também neste grupo etário^{46,47}, justifica a tentativa de abordagem dietética nos doentes com sensibilização comprovada⁷⁹, que permite evitar, quando eficaz, a utilização de fármacos por longos períodos e seus potenciais efeitos adversos.

Em alguns casos, quando utilizada esta abordagem, poderá ser necessária suplementação nutricional e a referência a nutricionista.

Tratamento farmacológico

Relativamente à supressão ácida, como referido, o diagnóstico de EE pressupõe a intervenção prévia com um ciclo empírico de terapêutica antiácida em doses elevadas (2mg/kg/dia, até um máximo de 40-80mg/dia)⁸, que necessariamente não será eficaz no controlo dos sintomas. Porém, a supressão ácida pode ser útil em doentes com EE estabelecida uma vez que a inflamação pode tornar o esfago mais sensível à exposição ácida fisiológica^{69,87}; por outro lado, alguns doentes poderão apresentar refluxo concomitantemente⁶⁴, e portanto beneficiar desta terapêutica, que, no entanto, deverá ser sempre encarada como adjuvante e nunca terapêutica primária⁸.

A corticoterapia tópica deglutida constitui o tratamento primário quando os testes alergológicos não identificam alimentos potencialmente implicados. Vários estudos têm demonstrado a sua eficácia clínica e histológica^{8,45,64,76,88-91}, tratando-se de uma terapêutica bem tolerada mas que se

associa a uma elevada percentagem (até 50%) de recidivas após interrupção, obrigando à sua reinstituição. Nenhuma formulação foi aprovada especificamente para a EE, no entanto, tanto a fluticasona (em inalador pressurizado deglutida, em doses de 440 a 1760µg/dia)^{45,64,88} como a budesonida (suspensão oral viscosa em doses de 1 a 2mg/dia, associada a 5g de sucralose)^{89,90} foram já estudadas, em crianças e adultos. Como efeitos adversos, foi apenas reportada a ocorrência de candidíase esofágica (15%)⁸⁸ e um caso de esofagite herpética⁹². A técnica de execução da fluticasona em inalador pressurizado exige-se correcta, sob pena de não conseguir uma deposição do fármaco sobre a mucosa esofágica durante o tempo suficiente para a sua absorção e acção tópica. Assim, o fármaco deverá ser deglutido e o doente deve permanecer 30 minutos sem beber ou comer após efectuar a sua deglutição. A variabilidade observada nas taxas de remissão entre os vários estudos (entre 50 a 95%)^{45,64,76,88,91} poderá estar relacionada precisamente com a má técnica ou dever-se à prescrição errada de outros dispositivos disponíveis no mercado para o tratamento da asma (pó para inalação por exemplo) que não permitem esta técnica; por outro lado, pode ainda depender da dose utilizada e da duração do tratamento que, nos diferentes estudos, varia geralmente entre as 4 e as 12 semanas⁹¹. A preparação viscosa de budesonida parece apresentar um paladar e forma de administração menos aliciantes, comparativamente com a fluticasona deglutida²⁵.

A corticoterapia sistémica é muito eficaz^{18,88} (nas doses de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona; máximo 60 mg/dia⁸) e poderá ser considerada como terapêutica de curto prazo mas, devido ao extenso leque de potenciais efeitos adversos, é recomendada apenas em último recurso em casos urgentes, nomeadamente de disfagia grave, perda ponderal significativa ou vômitos intratáveis, assim como nos casos em que a estenose do esfago é grave e o risco de perfuração após dilatação é elevado⁸. Os antagonistas dos receptores dos leucotrienos são também utilizados no tratamento destes doentes. Attwood e colaboradores utilizaram o montelucaste (em doses de 20 a 40 mg/dia), em 12 adultos com esofagite eosinofílica, permitindo o controlo clínico da doença mas, aparentemente, sem interferência a nível histológico⁶⁶.

Vários outros fármacos têm sido utilizados no tratamento destes doentes, com resultados variáveis (Quadro 6).

Dilatação esofágica

A dilatação esofágica é útil em doentes muito sintomáticos com estreitamento do esfago secundário a estenoses fixas e que causam impacto alimentar. No entanto, devido ao risco de dor, hemorragia e perfuração (embora a taxa não seja superior à das estenoses por refluxo)⁷⁶, quando possível, não deverá ser um tratamento de primeira linha, devendo ser tentada primeiro a abordagem dietética e/ou farmacológica⁸.

Quadro 6: Resumo das principais terapêuticas farmacológicas utilizadas no tratamento da EE (adaptado de Chehade e colaboradores³⁵)

Modalidade de tratamento	Faixa etária	Taxa de remissão*
Corticosteróides		
Tópicos deglutidos		
Fluticasona ^{45,64,76,88,91}	C, A	50 – 95%
Budesonida ^{89,90}	C	80%
Sistémicos ^{18,88}		
Montelucaste ⁶⁶	A	Sem confirmação de remissão histológica mas 75% com resposta clínica
Cromoglicato de sódio ⁴³	C	Sem remissões
6-mercaptopurina ⁹³	A	Alguma resposta clínica
Mepolizumab (anti-IL5) ^{94,95}	A	Alguma resposta clínica e melhoria histológica significativa
Infliximab (anti-TNF α) ⁹⁶	A	Sem remissões

C – crianças; A – adultos.

* Remissão clínica e histológica (melhoria significativa dos sintomas e decréscimo na infiltração esofágica para valores < 10-15 eosinófilos / CGA).

ALGORITMO DE ABORDAGEM

Baseado na experiência dos autores, apresenta-se uma proposta de protocolo de abordagem diagnóstica e terapêutica (Figura 1).

PERSPECTIVAS FUTURAS

No horizonte da investigação da EE, permanecem questões que justificam esclarecimento. Desconhece-se se, tal como em outras DII crónicas, é necessário controlar a inflamação precocemente para evitar o desenvolvimento de fibrose e estenose. Supondo que esta hipótese seja verdade na EE, isto poderá implicar alterações no paradigma terapêutico da doença, com intervenções mais precoces, dando relevo ao desenvolvimento de agentes biológicos, potenciais alternativas aos corticosteróides. As perspectivas com o mepolizumab (anticorpo monoclonal humanizado contra a IL-5) parecem particularmente promissoras. A relevância da remissão histológica em doentes sem alterações macroscópicas também é desconhecida. Estudos prospectivos de longo prazo, incluindo população pediátrica e de adultos jovens com EE, permitirá elucidar as questões fundamentais.

CONCLUSÕES

A EE, doença inflamatória caracterizada pela infiltração significativa e isolada da mucosa esofágica por eosinófilos associada a sintomatologia clínica de disfunção esofágica, frequentemente associada a atopia e a alergia

alimentar, tem tido um reconhecimento crescente, embora seja ainda subestimada por mimetizar a DRGE, facto que pode condicionar implicações significativas na qualidade de vida dos indivíduos afectados.

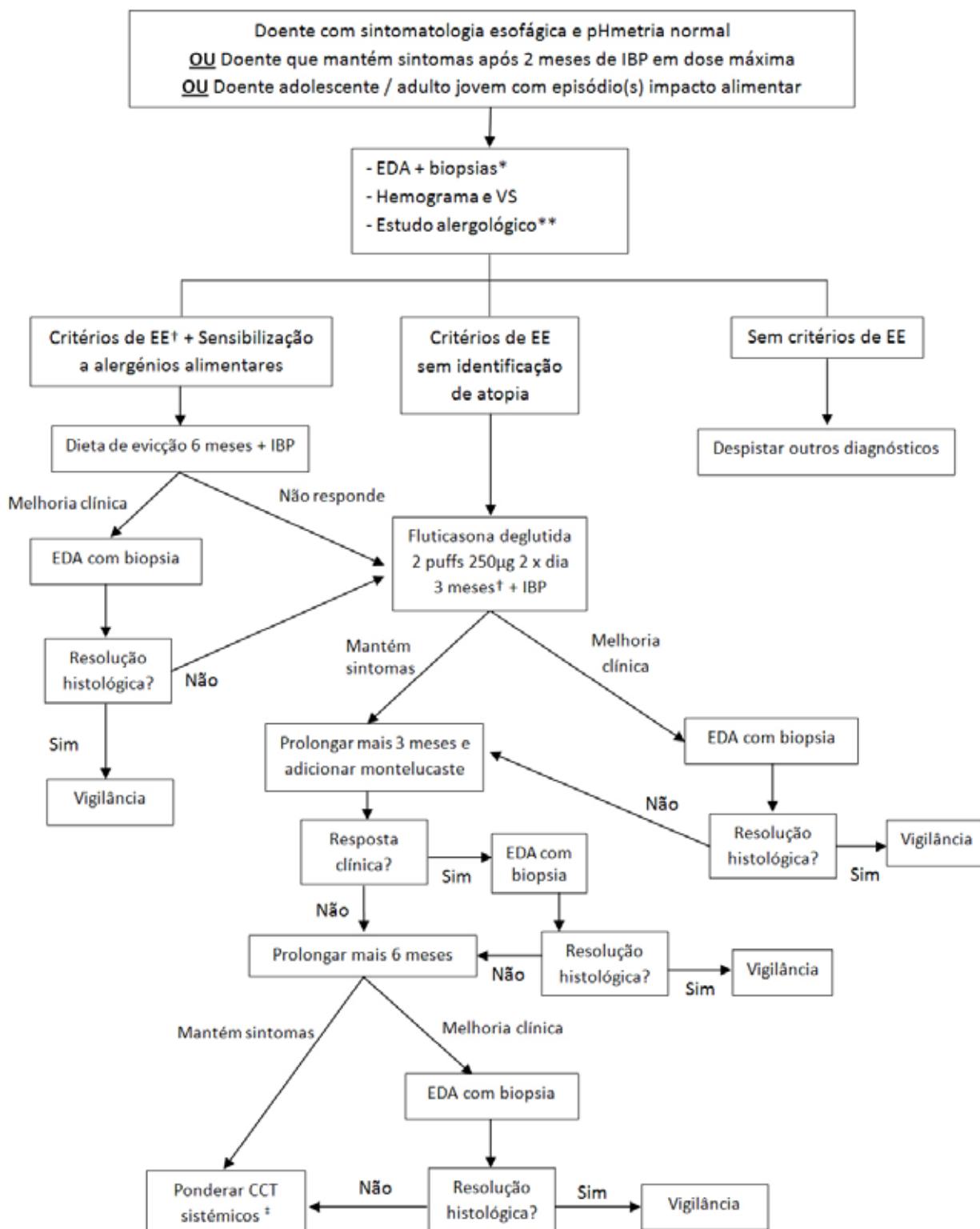
É uma doença crónica que geralmente requer um tratamento a longo prazo, estando disponíveis várias formas de intervenção, desde a restrição alimentar, ao tratamento farmacológico e à dilatação esofágica, que se têm revelado eficazes; no entanto, o tratamento deve ser individualizado caso a caso. A corticoterapia deglutida, eficaz e bem tolerada, associa-se a frequentes recidivas. Independentemente da terapêutica instituída, a reavaliação endoscópica e histológica e o *follow-up* destes doentes são imprescindíveis, não só para avaliar a eficácia das medidas instituídas, como para prevenir possíveis complicações a longo prazo. Mais estudos são necessários para clarificar aspectos relacionados com a etiopatogénese e com a história natural desta entidade clínica que permanecem até à data por esclarecer, assim como para otimizar a abordagem terapêutica da doença, que requer a colaboração estreita, numa estratégia multidisciplinar, envolvendo gastroenterologistas, imunoalergologistas e nutricionistas.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.



* 2 em cada segmento do esófago + antro e corpo gástrico + duodeno
 ** Testes cutâneos com aeroalérgenos + alimentos (extractos comerciais); IgE total; IgE específicas para os alimentos mais comumente
 † Critérios de Esofagite Eosinofílica (EE): ≥ 15 eosinófilos por campo de grande ampliação em pelo menos 1 biópsia (em doente com pH normal ou que mantém sintomas após 2 meses de IBP em dose máxima)
 ‡ Prednisolona 1-2mg/kg/dia durante 4 semanas e desmame durante 2 semanas envolvidos

Fig. 1: Algoritmo de abordagem ao doente com suspeita de EE

REFERÊNCIAS

1. DeBrosse CW, Case JW, Putnam PE, Collins MH, Rothenberg ME. Quantity and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children. *Pediatr Dev Pathol* 2006;9:210-218.
2. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:11-28.
3. Rothenberg ME, Mishra A, Brandt EB, et al. Gastrointestinal eosinophils. *Immunol Rev* 2001; 179:139-155.
4. Brown LF, Goldman H, Antonioli DA. Intraepithelial eosinophils in endoscopic biopsies of adults with reflux esophagitis. *Am J Surg Pathol* 1984;8:899-905.
5. Furuta GT. Clinicopathologic features of esophagitis in children. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001; 11:683-715.
6. Ahmad M, Soetikno RM, Ahmed A. The differential diagnosis of eosinophilic esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30:242-244.
7. Shatz M, Zeiger R, Falkoff R, et al. Eosinophilic Gastroenteropathies. In Adkinson NF et al ed. *Middleton's allergy: principles and practice*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008. Cap 50.
8. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133:1342-1363.
9. Landres RT, Kuster GGR, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978;74:1298-1301.
10. Attwood SEA, Smyrk TC, DeMeester TR, et al. Esophageal eosinophilia with dysphagia: a distinct clinicopathological syndrome. *Dig Dis Sciences* 1993;38:109-116.
11. Faubion WA, Perrault J, Burgart LJ, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:90-93.
12. Chehade M, Sampson HA. Epidemiology and etiology of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:33-44.
13. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004;351:940-941.
14. Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:418-419.
15. Portmann S, Heer R, Bussmann C. Epidemiology of eosinophilic esophagitis: data from a community -based longitudinal study work carried out by the Swiss EE study group, Switzerland. *Gastroenterology* 2007; 132:609.
16. Ronkainen J, Talley NJ, Aro P, et al. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population-based Kalixanda study. *Gut* 2007;56:615-20.
17. Cherian S, Smith NM, Forbes DA. Rapidly increasing prevalence of eosinophilic oesophagitis in Western Australia. *Arch Dis Child* 2006;91:1000-1004.
18. Liacouras CA, Wenner WJ, Brown K, Ruchelli E. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:380-385.
19. Fox VL, Nurko S, Furuta GT. Eosinophilic esophagitis: it's not just kid's stuff. *Gastrointest Endosc* 2002;56:260-270.
20. Esposito S, Marinello D, Paracchini R, Guidali P, Oderda G. Long-term follow-up of symptoms and peripheral eosinophil counts in seven children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:452-456.
21. Byrne KR, Panagiotakis PH, Hilden K, Thomas KL, Peterson KA, Fang JC. Retrospective analysis of esophageal food impaction: differences in etiology by age and gender. *Dig Dis Sci* 2007;52:717-721.
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. Kerlin P, Jones D, Remedios M, Campbell C. Prevalence of eosinophilic esophagitis in adults with food bolus obstruction of the esophagus. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:356-361.
24. DeBrosse CW, Collins MH, Buckmeier Butz BK, et al. Identification, epidemiology, and chronicity of pediatric esophageal eosinophilia, 1982-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:112-119.
25. Piedade S, Gaspar A. Esofagite eosinofílica. *Rev Port Imunoalergologia* 2009; 17:215-224.
26. Assa'ad A. Eosinophilic esophagitis: association with allergic disorders. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:119-132.
27. Thompson D, Orvidas L. Otorhinolaryngologic manifestations of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:91-98.
28. Lee JJ, Baker RD, Khan AR, Baker SS. Childhood esophagitis: then and now. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:37-40.
29. Vanderheyden AD, Petras RE, DeYoung BR, Mitros FA. Emerging eosinophilic (allergic) esophagitis: increased incidence or increased recognition?. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:777-779.
30. Assa'ad AH, Putnam PE, Collins MH, et al. Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: an 8-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:731-738.
31. Stevoff C, Rao S, Parsons W, Kahrilas PJ, Hirano I. EUS and histopathologic correlates in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2001;54:373-377.
32. Evrard S, Louis H, Kahaleh M, et al. Idiopathic eosinophilic oesophagitis: atypical presentation of a rare disease. *Acta Gastroenterol Belg* 2004;67:232-235.
33. Guajardo JR, Plotnick LM, Fende JM, et al. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders: a world-wide-web based registry. *J Pediatr* 2002; 141:576-581.
34. Collins MH, Blanchard C, Abonia JP, et al. Clinical, pathologic, and molecular characterization of familial eosinophilic esophagitis compared with sporadic cases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:621-629.
35. Chehade M, Aceves SS. Food allergy and eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:231-237.
36. Straumann A. The natural history and complications of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:99-118.
37. Inns S, Wyeth J, Lamont D, et al. Eosinophilic oesophagitis: an emerging important cause for undiagnosed dysphagia. *N Z Med J* 2006;119:U1889.
38. Helou EF, Simonson J, Arora AS. 3-yr-follow-up of topical corticosteroid treatment for eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2194-2199.
39. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:30-6.
40. 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;125:1660-1669.
41. Potter JW, Saeian K, Staff D, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem with unique esophageal features. *Gastrointest Endosc* 2004;59:355-361.
42. Croese J, Fairley SK, Masson JW, et al. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc* 2003;58:516-522.
43. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1198-1206.
44. Straumann A, Bussmann C, Zuber M, et al. Eosinophilic Esophagitis: Analysis of Food Impaction and Perforation in 251 Adolescent and Adult Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:598-600.
45. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2006;131:1381-1391.
46. Penfield JD, Lang DM, Goldblum JR, Lopez R, Falk GW. Allergy testing in eosinophilic esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:22-27.
47. Roy-Ghanta S, Larosa DF, Katzka DA. Atopic characteristics of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:531-535.
48. Nielsen RG, Husby S. Eosinophilic oesophagitis: epidemiology, clinical aspects, and association to allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:281-289.
49. Mann NS, Leung JW. Pathogenesis of esophageal rings in eosinophilic esophagitis. *Med Hypotheses* 2005;64:520-523.
50. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:363-368.

51. Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis [Letter]. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:796-797.
52. Wang FY, Gupta SK, Fitzgerald JF. Is there a seasonal variation in the incidence or intensity of allergic eosinophilic esophagitis in newly diagnosed children? *J Clin Gastroenterol* 2007;41:451-453.
53. Moawad FJ, Veerappan GR, Lake JM, *et al.* Correlation between eosinophilic oesophagitis and aeroallergens. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;31:509-515.
54. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, *et al.* Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest* 2006;116:536-547.
55. DeBrosse CW, Rothenberg ME. Allergy and eosinophil-associated gastrointestinal disorders (EGID). *Curr Opin Immunol*. 2008;20:703-708.
56. Rothenberg ME. Biology and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2009;137:1238-1249.
57. Rodrigo S, Abboud G, Oh D, *et al.* High intraepithelial eosinophil counts in esophageal squamous epithelium are not specific for eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:435-442.
58. Odze RD. Pathology of eosinophilic esophagitis: what the clinician needs to know. *Am J Gastroenterol* 2009;104:485-490.
59. Dubecz A, Mentrikoski M, Peters JH. Eosinophilic esophagitis with severe GERD. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:527-529.
60. Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, *et al.* Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2006; 64:313-319.
61. Dobbins JW, Sheahan DG, Behar J. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterology* 1977; 72:1312-1316.
62. Chehade M, Sampson HA, Morotti RA, Magid MS. Esophageal subepithelial fibrosis in children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:319-328.
63. Zimmerman SL, Levine MS, Rubesin SE, *et al.* Idiopathic eosinophilic esophagitis in adults: the ringed esophagus. *Radiology* 2005;236:159-165.
64. 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.
65. Arora AS, Perrault J, Smyrk TC. Topical corticosteroid treatment of dysphagia due to eosinophilic esophagitis in adults. *Mayo Clin Proc* 2003;78:830-835.
66. Attwood SE, Lewis CJ, Bronder CS, Morris CD, Armstrong GR, Whitam J. Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using montelukast. *Gut* 2003;52:181-185.
67. Kaplan M, Mutlu EA, Jakate S, *et al.* Endoscopy in eosinophilic esophagitis: "feline" esophagus and perforation risk. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:433-437.
68. Nurko S, Rosen R. Esophageal dysmotility in patients who have eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:73-89.
69. 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;95:1422-1430.
70. De Angelis P, Markowitz JE, Torroni F, *et al.* Paediatric eosinophilic oesophagitis: towards early diagnosis and best treatment. *Dig Liver Dis* 2006;38:245-251.
71. Cheung KM, Oliver MR, Cameron DJ, *et al.* Esophageal eosinophilia in children with dysphagia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:498-503.
72. Fox VL, Nurko S, Teitelbaum JE, *et al.* High-resolution EUS in children with eosinophilic "allergic" esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2003;57:30-36.
73. Spergel JM, Brown-Whitehorn T, Beausoleil JL, Shuker M, Liacouras CA. Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:509-511.
74. Putnam P. Evaluation of the child who has eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009;29:1-10.
75. Straumann A. Clinical evaluation of the adult who has eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009;29:11-18.
76. Franciosi JP, Liacouras CA. Eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin Am* 2009;29:19-27.
77. Assa'Ad A. Detection of causative foods by skin prick and atopy patch tests in patients with eosinophilic esophagitis: things are not what they seem. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95:309-311.
78. 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* 2005;95:336-343.
79. Swoger JM, Weiler CR, Arora AS. Eosinophilic esophagitis: Is it all allergies?. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1541-1549.
80. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid based formula. *Gastroenterology* 1995;109:1503-1512.
81. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003;98:777-782.
82. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, *et al.* Effect of six -food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1097-1102.
83. Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, *et al.* Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology* 2002;122:1216-1225.
84. Spergel JM, Shuker M. Nutritional management of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:179-194.
85. Gonsalves N, Yang G, Doerfler B, Ritz S, Ditto A, Hirano I. A prospective clinical trial of six food elimination diet and reintroduction of causative agents in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2008; 134: A104.
86. Liacouras CA. Eosinophilic esophagitis: treatment in 2005. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:147-152.
87. Krarup AL, Villadsen GE, Mejlgaard E, *et al.* Acid hypersensitivity in patients with eosinophilic oesophagitis. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45:273-281.
88. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Mollleston JP, *et al.* Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:165-173.
89. Aceves SS, Dohil R, Newbury RO, Bastian JF. Topical viscous budesonide suspension for treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:705-706.
90. Aceves SS, Bastian JF, Newbury RO, Dohil R. Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2271-2279.
91. Liacouras CA. Pharmacologic treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:169-178.
92. Lindberg GM, Van Eldik R, Saboorian MH. A case of herpes esophagitis after fluticasone propionate for eosinophilic esophagitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5:527-530.
93. Netzer P, Gschossman JM, Strauman A, *et al.* Corticosteroid-dependent eosinophilic oesophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:865-869.
94. Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, *et al.* Anti -IL 5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1312-1319.
95. Straumann A, Conus S, Grzonka P, *et al.* Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic esophagitis: a randomized, placebo-controlled, double blind trial. *Gut* 2010;59:21-30.
96. Straumann A, Bussmann C, Conus S, *et al.* Anti-TNF-alpha (infliximab) therapy for severe adult eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:425-427.