



MESA REDONDA

ACTUALIZACIONES DEL TUBO DIGESTIVO

Moderadores: Dr. A Ruiz de León
Dr. C Santander Vaquero

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA: ASPECTOS TERAPÉUTICOS ACTUALES

Alfredo J Lucendo

Sección de Aparato Digestivo.
Hospital General de Tomelloso. Ciudad Real.

INTRODUCCIÓN

La esofagitis eosinofílica (EoE) es un trastorno digestivo emergente caracterizado por síntomas de disfunción esofágica, que incluyen disfagia e impactación alimentaria, y marcada infiltración por eosinófilos en la mucosa del esófago, ambos persistentes tras tratamiento frente al reflujo gastroesofágico¹. Definida con un síndrome clínico-patológico característico hace tan solo 20 años², la EoE representa hoy una enfermedad crónica emergente que generalmente persiste desde la infancia hasta la edad adulta^{3,4}, con una prevalencia estimada de 43 a 52 casos/100.000 habitantes tanto en adultos como en niños europeos y norteamericanos⁵⁻⁸.

Desde sus primeras descripciones, la EoE ha sido relacionada con alergia. De hecho, los pacientes pediátricos y adultos habitualmente presentan antecedentes personales o familiares de atopia, incluyendo asma, rinitis, conjuntivitis o eccema, con una frecuencia variable¹; el 50% de los casos presentan eosinofilia periférica, y 3 de cada 4 pacientes muestran niveles séricos de inmunoglobulina E (IgE) elevados⁹. La sensibilización a alimentos e inhalantes, descrita como resultados positivos en las pruebas cutáneas de prick, es también común entre

los pacientes con EoE en todas las edades¹⁰⁻¹². Sin embargo, la demostración definitiva de la EoE como una forma de característica de alergia alimentaria sólo llegó tras documentar remisión de la enfermedad (histológica y clínica) tras alimentar a una serie de 10 pacientes pediátricos exclusivamente con una fórmula elemental, basada en aminoácidos¹³; la enfermedad recurrió en cada uno de los casos tras regresar a una dieta libre, mostrando por vez primera a la alergia alimentaria como causa de esofagitis crónica, a la vez que estableciendo un patrón oro con el que comparar posteriores terapias.

Sin embargo, y pesar de la gran cantidad de literatura acumulada durante los 20 años de historia de la enfermedad, el manejo de los pacientes con EoE continúa siendo de algún modo controvertido, e incluye el uso de esteroides deglutidos con acción tópica, diferentes modificaciones en la dieta, dilataciones endoscópicas, e incluso varios anticuerpos monoclonales han sido ensayados en los pacientes con EoE¹⁴. En el momento actual carecemos de un algoritmo de tratamiento universalmente aceptado, en gran medida debido a la relativa ausencia de datos sobre los efectos a largo plazo de las diferentes terapias disponibles y su capacidad para modificar la historia natural de la enfermedad y de la fibrosis subepitelial esofágica asociada a la misma¹⁴⁻¹⁶. Como resultado, existe una amplia variabilidad en las prácticas asistenciales en los pacientes con EoE, al igual que en el grado de adherencia a las guías de consenso internacionales propuestas^{17,18}. El estudio realizado en nuestro país y promovido desde la Asociación Castellana de Aparato Digestivo (ACAD) demostró que la experiencia del médico en el manejo de la EoE y la disponibilidad de recursos hospitalarios eran los principales factores que explicaban las decisiones de diagnóstico y tratamiento de estos pacientes¹⁸.

En todo caso, los esteroides tópicos deglutidos constituyen en la actualidad la terapia médica más empleada en pacientes de todas las edades y en distintas regiones geográficas. Sin embargo, un creciente cuerpo de conocimiento científico ha renovado recientemente el interés en el tratamiento dietético como alternativa al empleo de fármacos. Esta revisión representa una actualización sobre los aspectos terapéuticos más relevantes en la EoE.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Alfredo J Lucendo
Sección de Aparato Digestivo.
Hospital General de Tomelloso
Vereda de Socuéllamos, s/n • 13700 Tomelloso
Email: alucendo@vodafone.es
Teléfono: 926 525 926

TRATAMIENTO MÉDICO DE LA EoE

Los objetivos actuales para el tratamiento de la EoE incluyen: 1) la resolución de los síntomas clínicos, 2) el mantenimiento de la remisión y la prevención de la recidiva de la enfermedad, 3) la prevención de complicaciones, como fibrosis, estenosis, o desgarros esofágicos, mediante el mantenimiento de la remisión histológica, y 4) prevenir los efectos iatrogénicos del tratamiento, así como las posibles deficiencias nutricionales derivadas de las restricciones impuestas por las terapias dietéticas en el caso de los niños con la enfermedad, y 5) mantener una adecuada calidad de vida.

• ESTEROIDES TÓPICOS E INMUNOMODULADORES

El tratamiento farmacológico de los pacientes con EoE ha consistido principalmente en el uso de varios fármacos con efecto anti-inflamatorio que han resultado útiles en otras enfermedades alérgicas. Los primeros casos de EoE fueron tratados eficazmente con corticoesteroides sistémicos, que en el momento actual han sido desplazados por los corticoides tópicos, tras demostrar eficacia similar, pero un menor riesgo de efectos adversos. Primeramente empleado en pacientes pediátricos¹⁹, propionato de fluticasona administrado de forma tópica ha demostrado ser altamente eficaz en niños con EoE²⁰, significativamente superior a placebo²¹ y totalmente comparable a la prednisona oral²², tal y como ha sido demostrado en ensayos clínicos aleatorizados. Resultados paralelos han sido también documentados entre los pacientes adultos²³.

La budesonida administrada en solución viscosa ha aparecido como una alternativa de tratamiento tanto para niños²⁴ como para adultos²⁵ con EoE, igualmente segura y eficaz. Ciclesonida es un esteroide tópico de mayor potencia que en tiempos recientes se ha unido al arsenal farmacológico para tratar la EoE²⁶, aunque hasta la fecha sólo ha sido ensayado en pacientes pediátricos.

Sin embargo, y dada la naturaleza crónica de la EoE, la recurrencia de la inflamación eosinofílica y los síntomas tras la suspensión del tratamiento es la norma en estos pacientes, lo que obliga a considerar el tratamiento de mantenimiento o el uso de ciclos repetidos, tras lograr la remisión de la enfermedad.

La mayor parte de los casos de EoE refractarios a esteroides en realidad se deben a incumplimiento terapéutico, al empleo de dispositivos de inhalación incapaces de dosificar una cantidad de fármaco suficiente sobre la mucosa esofágica, o bien el empleo de dosis insuficientes o una incorrecta educación del paciente sobre cómo se debe emplear la medicación. No obstante, han sido documentados algunos casos de EoE refractarios o dependientes de esteroides que pueden ser eficazmente tratados con azatioprina o 6-mercaptopurina; ambos fármacos se han mostrado eficaces para lograr la remisión de los síntomas y la infiltración eosinofílica en adultos

con EoE y gastroenteritis eosinofílica dependientes de esteroides, durante periodos de 3 a 8 años²⁷.

• OTRAS TERAPIAS FARMACOLÓGICAS ENSAYADAS

Distintos fármacos anti-alérgicos, como los antihistamínicos bloqueantes de receptores H¹, o el estabilizador de mastocitos cromoglicato sódico, no han mostrado beneficio terapéutico en los pacientes con EoE²⁸. El anti-leucotrieno Montelukast tampoco se recomienda para el tratamiento de la EoE¹, y es además incapaz de mantener la remisión lograda con los esteroides tópicos²⁹.

Varias terapias biológicas basadas en anticuerpos monoclonales también han sido ensayadas en los pacientes con EoE. Así, el anti-TNF- α infliximab no demostró beneficio alguno tras su administración a pacientes adultos con EoE³⁰. Del mismo modo, el anticuerpo anti-IgE omalizumab tampoco resultó eficaz en niños³¹. Los anticuerpos monoclonales anti-interleucina 5 (IL-5) mepolizumab y reslizumab han sido evaluados en ensayos clínicos controlados y aleatorizados, tanto en pacientes adultos³² como en niños^{33,34} con EoE; en ambos casos, se redujo significativamente la eosinofilia tisular esofágica (sin alcanzar los niveles normales), pero la mejoría clínica fue mínima.

• TRATAMIENTO CON IBP COMO TERAPIA ANTI-INFLAMATORIA EN LA EoE

Incluso cuando la EoE ha sido definida por la persistencia de inflamación eosinofílica tras la supresión de la secreción ácida, los IBP han sido empleados con éxito como terapia única en pacientes con EoE^{35,36}. De hecho, las propiedades anti-inflamatorias de los IBP han sido recientemente puestas de manifiesto in vitro tras ser capaces de reducir la expresión génica de eotaxina-3 (un quimioatrayente implicado en la fisiopatología de la EoE) en cultivos de células esofágicas humanas³⁷. Hasta que queden claramente dilucidadas las propiedades anti-inflamatorias de los IBP, y el verdadero significado de la EoE-respondera a IBP, las actuales guías de consenso consideran a esta forma de la enfermedad como una manifestación de enfermedad por reflujo gastroesofágico¹.

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO DE LA EoE

La dilatación endoscópica es un procedimiento mecánico sin efecto alguno sobre el proceso inflamatorio subyacente a la EoE. La dilatación endoscópica ha sido empleada de manera mayoritaria en pacientes adultos, debido a que éstos presentan más comúnmente estenosis esofágicas que reducen el calibre del órgano. Un meta-análisis reciente ha demostrado que la dilatación mejora significativamente los síntomas de los pacientes, al menos en el corto plazo³⁸. En manos experimentadas, la dilatación endoscópica es un procedimiento seguro; sin embargo, una larga evolución de la disfagia, la alta densidad de eosinófilos, la edad más joven de los

pacientes, los procedimientos repetidos y la localización de las estenosis en los tercios superior y medio han sido determinadas como factores de riesgo para sufrir complicaciones tras una dilatación^{39,40}.

TRATAMIENTO DIETÉTICO EN LA EoE

• DIETA ELEMENTAL

La dieta elemental ha demostrado una alta eficacia en el alivio de síntomas y normalización histológica desde las primeras publicaciones sobre niños alimentados exclusivamente con una fórmula basada en aminoácidos, que se remontan a 1995¹³. Tras ello, varios trabajos posteriores han reproducido extensamente estos resultados en series pediátricas^{29,41-43}. Más del 90% de los pacientes redujeron su pico de recuento de eosinófilos a <15 por campo de gran aumento rápidamente, logrando una mejoría de los síntomas en el 96% de los casos. La posterior reintroducción de alimentos sólidos resultó en la recurrencia de la enfermedad.

La primera experiencia con dieta elemental en adultos con EoE ha sido publicada este mismo año 2013⁴⁴: los autores reclutaron prospectivamente a 29 pacientes para evitar cualquier tipo de alimento, con la excepción de una fórmula elemental, durante un periodo de 4 semanas. Tres pacientes abandonaron el estudio en el primer día, y 8 más consumieron alimentos sólidos no permitidos durante las 2 primeras semanas del estudio. Al finalizar el protocolo, la infiltración patológica por más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento sólo persistió en uno de los 18 adultos que acabaron el estudio, dando lugar a una eficacia "por protocolo" del 94,4%. Sin embargo, en el análisis "por intención de tratar", y debido al alto número de abandonos, la eficacia fue de tan sólo el 58,8%.

Tras el abandono de la dieta elemental y el regreso a la dieta libre, la inflamación recurre en todos los casos rápidamente (durante la primera semana). De este modo, y a pesar de su alta eficacia, la dieta elemental no parece una opción factible para el tratamiento a largo plazo de los pacientes con EoE. Y es que, aunque superior a cualquier otro tipo de intervención dietética, la alimentación exclusiva con una fórmula elemental posee múltiples desventajas que limitan su uso en la práctica clínica, incluyendo su mal sabor, que obliga a administrarse por sonda hasta en el 80% de los pacientes pediátricos²⁸, la necesidad de evitar cualquier otro alimento, y la consiguiente frecuente falta de adherencia⁴⁵, pues interfiere claramente en las relaciones sociales. A esto se une el elevado coste de estos productos. De este modo, el único escenario realista para emplear una fórmula elemental es su uso en los niños pequeños, que tolerarían mejor la restricción de cualquier tipo adicional de alimento, y sólo durante el tiempo necesario para reintroducción de alimentos y la identificación de alérgenos alimentarios específicos.

• DIETAS DE ELIMINACIÓN DIRIGIDAS POR PRUEBAS DE ALERGIA

La demostración de que la causa de la EoE es la exposición a alimentos frente a los que se desarrolla una respuesta inflamatoria patológica llevó al intento de identificación de los responsables a partir de la historia clínica (lo que resulta complicado pues los pacientes no suelen relacionar sus síntomas con el consumo de alimentos particulares), y especialmente a partir de pruebas cutáneas de prick y epicutáneas con parches.

En 2002, Spergel et al emplearon por primera vez pruebas de prick y parches en pacientes pediátricos con EoE para intentar identificar alérgenos alimentarios como causa de la EoE⁴⁶. La eliminación de los alimentos que revelaron resultados positivos en estas pruebas permitió la resolución clínica e histológica del 49% de los pacientes tratados⁴⁷ tras la restricción de una media de 5 alimentos por cada niño. Los autores ya advirtieron de la variable sensibilidad y especificidad de las pruebas de alergia, con menos del 10% de resultados positivos para ambas pruebas, y una muy baja sensibilidad en el caso de la leche de vaca, que es, como se dirá más adelante, el alimento más frecuentemente relacionado con la EoE. Análisis retrospectivos recientes han incrementado la rentabilidad de las pruebas de alergia hasta el 77%, si además de los alimentos que arrojan un resultado positivo, se excluyó también de manera empírica la leche de vaca⁴⁸. El mayor problema, en todo caso, es que los resultados previamente mostrados, y considerando la remisión histológica como objetivo terapéutico, no han logrado ser ampliamente reproducidos por otros grupos de investigación. Las pruebas de alergia habitualmente han fracasado en varias series de pacientes pediátricos⁴⁹⁻⁵¹ y de adultos^{44,52-55}. De hecho, la determinación de pruebas de prick y de IgE específicas frente a alimentos no fueron métodos sensibles ni específicos para predecir los desencadenantes alimentarios de la EoE en pacientes adultos^{55,56}.

• DIETAS DE ELIMINACIÓN EMPÍRICA EN LA EoE

En un intento de compensar las desventajas de las dietas elementales y las de la eliminación alimentaria basada en pruebas alérgicas, Kagalwalla et al exploraron la alternativa de eliminar los 6 alimentos íntegros más frecuentemente relacionados con alergias alimentarias en niños⁴². La dieta originalmente propuesta excluía proteína de leche, soja, huevo, trigo, cacahuetes y nueces, y pescados; su evitación condujo a una reducción significativa de los la inflamación eosinófila (<10 eosinófilos/campo de gran aumento) en el 74% de los 35 pacientes tratados durante 6 semanas.

Respuestas similares a las comunicadas en niños⁴³ han sido también documentadas en adultos tratados con dieta de eliminación de 6 alimentos, según dos series prospectivas estadounidense y española^{55,56}. De manera relevante, la dieta original fue modificada para incluir

además aquellos alimentos con un resultado de prick positivo^{43,57}, o bien de acuerdo a los patrones de sensibilización alérgica locales⁵⁶.

Especialmente importante en todos estos estudios, la reintroducción secuencial de los diferentes alimentos ha permitido identificar los causantes específicos de la EoE en niños⁵⁸ y adultos^{56,59}, mediante documentar la recurrencia de la enfermedad a través de endoscopias y biopsias repetidas. La leche de vaca, el trigo y el huevo han sido identificados en todos los estudios como las causas principales de la EoE, en este orden de frecuencia. La frecuencia con la que se implican los restantes alimentos varía entre distintas regiones, dando lugar a la cuestión de si la dieta de eliminación empírica debería adaptarse a cada región específica y basada en la dieta habitual y en los patrones de sensibilización específica donde cada paciente es tratado⁵⁶.

La eficacia sostenida de la evitación de los alimentos implicados en la EoE has sido evaluada en un único estudio: todos los pacientes que mantuvieron la dieta se mantuvieron asintomáticos y sin infiltración eosinofílica patológica hasta 3 años después de finalizar el protocolo de reintroducción de alimentos⁵⁶, sin necesidad de tratamiento farmacológico.

COMENTARIOS FINALES

Es pertinente advertir que las diferentes intervenciones dietéticas disponibles para los pacientes con EoE muestran resultados similares en cuanto a eficacia, que oscilan entre el 70 y el 96%^{13,29,41-43,48,55,56}. Podemos afirmar con seguridad que, en la mayoría de los pacientes con EoE, la enfermedad es desencadenada y mantenida exclusivamente con alimentos, con un muy pequeño porcentaje de pacientes en los que su enfermedad puede ser atribuida a alérgenos alimentarios. Las diferencias en cuanto a la eficacia de la alimentación exclusiva con dieta elemental y la de la dieta de eliminación empírica de 6 alimentos pueden ser explicadas por aquellos alimentos que no son restringidos de la dieta, que son principalmente frutas y verduras. De hecho, la mayoría de los pacientes adultos con EoE presentan sensibilización cruzada a panalérgenos, como profilinas⁶⁰ y proteínas transportadoras de lípidos, las cuales son ampliamente encontradas en los alimentos de origen vegetal.

Finalmente, la búsqueda de nuevos marcadores no invasivos que permitan conocer el estado de actividad de la EoE sin necesidad de recurrir a endoscopias y biopsias repetidas, resulta imprescindible para mejorar la generalización de las intervenciones dietéticas en el tratamiento de los pacientes con EoE. Hasta entonces, nuevos estudios comparativos entre las diferentes estrategias deberán decidir el algoritmo terapéutico para la EoE, una enfermedad crónica y compleja, que debe ser considerada en todos sus aspectos multidimensionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, Burks AW, Chehade M, Collins MH, Dellon ES, Dohil R, Falk GW, Gonsalves N, Gupta SK, Katzka DA, Lucendo AJ, Markowitz JE, Noel RJ, Odze RD, Putnam PE, Richter JE, Romero Y, Ruchelli E, Sampson HA, Schoepfer A, Shaheen NJ, Sicherer SH, Spechler S, Spergel JM, Straumann A, Wershil BK, Rothenberg ME, Aceves SS. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:3-20.
2. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. 38 ed 1993:109-16.
3. DeBrosse CW, Franciosi JP, King EC, Butz BK, Greenberg AB, Collins MH, Abonia JP, Assa'ad A, Putnam PE, Rothenberg ME. Long-term outcomes in pediatric-onset esophageal eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:132-8.
4. Lucendo AJ, Sánchez-Cazalilla M. Adult versus pediatric eosinophilic esophagitis: important differences and similarities for the clinician to understand. 8 ed. 2012:733-45.
5. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004;351:940-1.
6. Spergel JM, Book WM, Mays E, Song L, Shah SS, Talley NJ, Bonis PA. Variation in prevalence, diagnostic criteria, and initial management options for eosinophilic gastrointestinal diseases in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:300-6.
7. Hruz P, Straumann A, Bussmann C, Heer P, Simon HU, Zwahlen M, Beglinger C, Schoepfer AM. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: a 20-year prospective, population-based study in Olten County, Switzerland. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1349-50.
8. Arias A, Lucendo AJ. Prevalence of eosinophilic oesophagitis in adult patients in a central region of Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:208-12.
9. Dominguez Jimenez JL, Cerezo RA, Marin Moreno MA, Puente-Gutierrez JJ, Bernal BE, az-Iglesias JM. Could be possible to predict eosinophil accumulation in esophageal mucosa in eosinophilic esophagitis without perform endoscopic examination? *Rev Esp Enferm Dig* 2011;103:385-6.
10. DeBrosse CW, Collins MH, Buckmeier Butz BK, Allen CL, King EC, Assa'ad AH, Abonia JP, Putnam PE, Rothenberg ME, Franciosi JP. Identification, epidemiology, and chronicity of pediatric esophageal eosinophilia, 1982-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:112-9.
11. Roy-Ghanta S, Larosa DF, Katzka DA. Atopic characteristics of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:531-55.
12. Castro JA, Gomez TE, Garcia RR, Feo BF, Borja SJ, Galindo Bonilla PA, Rodriguez-Sanchez J, Guerra PF. Demographic, clinical and allergological characteristics of Eosinophilic Esophagitis in a Spanish central region. *Allergol Immunopathol (Madrid)* 2013;10.
13. 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;109:1503-12.
14. Gonzalez-Castillo S, Arias A, Lucendo AJ. Treatment of eosinophilic esophagitis: how should we manage the disease? *J Clin Gastroenterol* 2010;44:663-71.
15. Lieberman JA, Morotti RA, Konstantinou GN, Yershov O, Chehade M. Dietary therapy can reverse esophageal subepithelial fibrosis in patients with eosinophilic esophagitis: a historical cohort. *Allergy* 2012;10:9995.

16. Lucendo AJ, Arias A, De Rezende LC, Yague-Compadre JL, Mota-Huertas T, Gonzalez-Castillo S, Cuesta RA, Tenias JM, Bellon T. Subepithelial collagen deposition, profibrogenic cytokine gene expression, and changes after prolonged fluticasone propionate treatment in adult eosinophilic esophagitis: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1037-46.
17. Spergel JM, Book WM, Mays E, Song L, Shah SS, Talley NJ, Bonis PA. Variation in prevalence, diagnostic criteria, and initial management options for eosinophilic gastrointestinal diseases in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:300-6.
18. Lucendo AJ, Arias A, Molina-Infante J, Rodriguez-Sanchez J, Rodrigo L, Nantes O, Perez-Arellano E, de la RS, Perez-Aisa A, Barrio J. Diagnostic and therapeutic management of eosinophilic oesophagitis in children and adults: Results from a Spanish registry of clinical practice. *Dig Liver Dis* 2013;45:562-8.
19. Faubion WA, Jr., Perrault J, Burgart LJ, Zein NN, Clawson M, Freese DK. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:90-3.
20. Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, Nurko S, Antoniolli D, Gleich G, Badizadegan K, Furuta GT. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology* 2002;122:1216-25.
21. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, Kirby C, Jameson SC, Buckmeier BK, Akers R, Cohen MB, Collins MH, Assa'ad AH, Aceves SS, Putnam PE, Rothenberg ME. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2006;131:1381-91.
22. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR, Lim JD, Steiner SJ, Gupta SK. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:165-73.
23. Lucendo AJ, Navarro M, Comas C, Pascual JM, Burgos E, Santamaria L, Larrauri J. Immunophenotypic characterization and quantification of the epithelial inflammatory infiltrate in eosinophilic esophagitis through stereology: an analysis of the cellular mechanisms of the disease and the immunologic capacity of the esophagus. *Am J Surg Pathol* 2007;31:598-606.
24. Aceves SS, Bastian JF, Newbury RO, Dohil R. Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2271-9.
25. Straumann A, Conus S, Degen L, Felder S, Kummer M, Engel H, Bussmann C, Beglinger C, Schoepfer A, Simon HU. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2010;139:1526-37, 1537.
26. Schroeder S, Fleischer DM, Masterson JC, Gelfand E, Furuta GT, Atkins D. Successful treatment of eosinophilic esophagitis with ciclesonide. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1419-21.
27. Netzer P, Gschossmann JM, Straumann A, Sendensky A, Weimann R, Schoepfer AM. Corticosteroid-dependent eosinophilic oesophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:865-9.
28. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, Flick J, Kelly J, Brown-Whitehorn T, Mamula P, Markowitz JE. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1198-206.
29. Lucendo AJ, De Rezende LC, Jimenez-Contreras S, Yague-Compadre JL, Gonzalez-Cervera J, Mota-Huertas T, Guagnozzi D, Angueira T, Gonzalez-Castillo S, Arias A. Montelukast was inefficient in maintaining steroid-induced remission in adult eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2011;56:3551-8.
30. Straumann A, Bussmann C, Conus S, Beglinger C, Simon HU. Anti-TNF-alpha (infliximab) therapy for severe adult eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:425-7.
31. Rocha R, Vitor AB, Trindade E, Lima R, Tavares M, Lopes J, Dias JA. Omalizumab in the treatment of eosinophilic esophagitis and food allergy. *Eur J Pediatr* 2011;170:1471-4.
32. Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G, Bussmann C, Beglinger C, Smith DA, Patel J, Byrne M, Simon HU. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut* 2010;59:21-30.
33. Assa'ad AH, Gupta SK, Collins MH, Thomson M, Heath AT, Smith DA, Perschy TL, Jurgensen CH, Ortega HG, Aceves SS. An antibody against IL-5 reduces numbers of esophageal intraepithelial eosinophils in children with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2011;141:1593-604.
34. Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, Furuta GT, Markowitz JE, Fuchs G, III, O'Gorman MA, Abonia JP, Young J, Henkel T, Wilkins HJ, Liacouras CA. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:456-63, 463.
35. Peterson KA, Thomas KL, Hilden K, Emerson LL, Wills JC, Fang JC. Comparison of esomeprazole to aerosolized, swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2010;55:1313-9.
36. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, Hernandez-Alonso M, Mateos JM, Fernandez-Bermejo M, Duenas C, Fernandez-Gonzalez N, Quintana EM, Gonzalez-Nunez MA. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:110-7.
37. Cheng E, Zhang X, Huo X, Yu C, Zhang Q, Wang DH, Spechler SJ, Souza RF. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic esophagitis and GORD. *Gut* 2013;62:824-32.
38. Moawad FJ, Cheatham JG, Dezee KJ. Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. 38 ed. 2013:713-20.
39. Cohen MS, Kaufman AB, Palazzo JP, Nevin D, Dimarino AJ, Jr., Cohen S. An audit of endoscopic complications in adult eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1149-53.
40. Dellon ES, Gibbs WB, Rubinas TC, Fritchie KJ, Madanick RD, Woosley JT, Shaheen NJ. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: safety and predictors of clinical response and complications. *Gastrointest Endosc* 2010;71:706-12.
41. 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;98:777-82.
42. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, Hess T, Nelson SP, Emerick KM, Melin-Aldana H, Li BU. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1097-102.
43. Henderson CJ, Abonia JP, King EC, Putnam PE, Collins MH, Franciosi JP, Rothenberg ME. Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1570-8.

44. Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, Ying J, Boynton KK, Fang JC, Gleich GJ, Adler DG, Clayton F. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:759-66.
45. Hommel KA, Franciosi JP, Gray WN, Hente EA, Ahrens A, Rothenberg ME. Behavioral functioning and treatment adherence in pediatric eosinophilic gastrointestinal disorders. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:494-9.
46. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:363-8.
47. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, Shuker M, Wang ML, Verma R, Liacouras CA. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:461-7.
48. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, Shuker M, Wang ML, Verma R, Liacouras CA. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:461-7.
49. Paquet B, Begin P, Paradis L, Drouin E, Des RA. Variable yield of allergy patch testing in children with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:613.
50. Rizo Pascual JM, De La Hoz CB, Redondo VC, Terrados CS, Roy AG, Riesco Lopez JM, Camarero SC. Allergy assessment in children with eosinophilic esophagitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:59-65.
51. Assa'ad AH, Putnam PE, Collins MH, Akers RM, Jameson SC, Kirby CL, Buckmeier BK, Bullock JZ, Collier AR, Konikoff MR, Noel RJ, Guajardo JR, Rothenberg ME. Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: an 8-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:731-8.
52. Molina-Infante J, Martin-Noguerol E, varado-Arenas M, Porcel-Carreno SL, Jimenez-Timon S, Hernandez-Arbeiza FJ. Selective elimination diet based on skin testing has suboptimal efficacy for adult eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012.
53. Simon D, Straumann A, Wenk A, Spichtin H, Simon HU, Braathen LR. Eosinophilic esophagitis in adults--no clinical relevance of wheat and rye sensitizations. *Allergy* 2006;61:1480-3.
54. Gonzalez-Cervera J, Angueira T, Rodriguez-Dominguez B, Arias A, Yague-Compadre JL, Lucendo AJ. Successful food elimination therapy in adult eosinophilic esophagitis: not all patients are the same. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:855-8.
55. Gonsalves N, Yang GY, 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.
56. Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J, Yague-Compadre JL, Guagnozzi D, Angueira T, Jimenez-Contreras S, Gonzalez-Castillo S, Rodriguez-Dominguez B, De Rezende LC, Tenias JM. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:797-804.
57. Gonsalves N, Yang GY, 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.
58. Kagalwalla AF, Shah A, Li BU, Sentongo TA, Ritz S, Manuel-Rubio M, Jacques K, Wang D, Melin-Aldana H, Nelson SP. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:145-9.
59. Gonsalves N, Yang GY, 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.
60. Simon D, Straumann A, Dahinden C, Simon HU. Frequent sensitization to *Candida albicans* and profilins in adult eosinophilic esophagitis. *Allergy* 2013;68:945-8.