

# Esofagitis eosinofílica. Revisión de los conceptos fisiopatológicos y clínicos actuales

Alfredo J. Lucendo Villarín y Livia de Rezende

Sección de Aparato Digestivo, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, España,

#### RESUMEN

La esofagitis eosinofílica (EE) es una enfermedad emergente, caracterizada por una densa infiltración del esófago por leucocitos eosinófilos. Sus principales síntomas son la disfagia y las frecuentes impactaciones de alimento en el esófago, en respuesta a una reacción de hipersensibilidad frente a distintos alimentos o aeroalérgenos. La acumulación de eosinófilos en el epitelio esofágico, en respuesta a la producción local de citocinas y quimiocinas eosinofilotropas, se ha documentado en modelos animales, y se ha propuesto que responde a una reacción de hipersensibilidad de tipo T<sub>H</sub>2. El epitelio esofágico contiene todos los tipos celulares necesarios para desarrollar respuestas inmunoalérgicas locales, tras la estimulación de linfocitos T CD4+. Sin embargo, cada vez hay más pruebas del papel relevante que la inmunidad humoral desempeña en esta enfermedad, a través de la acción de la inmunoglobulina E, principalmente sobre los mastocitos. El predominio de linfocitos T CD8+ en el infiltrado inflamatorio también sugiere una posible reacción T<sub>H</sub>1 en el mecanismo de la enfermedad. Las proteínas contenidas en los gránulos citoplasmáticos de los eosinófilos y de los mastocitos activados podrían actuar sobre los componentes neuromusculares de la pared del esófago, desencadenando trastornos motores objetivables mediante manometría que justifican los síntomas esofágicos. En este trabajo se revisan los nuevos conceptos clínicos de la EE y los resultados de los estudios dirigidos a dilucidar la fisopatología del trastorno. Igualmente, se realiza una revisión crítica de las alternativas terapéuticas disponibles.

Correspondencia: Dr. A.J. Lucendo. Carnicer, 22, 3.º B. 28039 Madrid. España. Correo electrónico: alucendo@vodafone.es

Recibido el 30-8-2006; aceptado para su publicación el 4-9-2006.

### EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS. REVIEW OF CURRENT CLINICAL AND PHYSIOPATHOLOGICAL CONCEPTS

Eosinophilc esophagitis (EE) is an emerging disease which is characterized by a dense infiltration of the esophagus by eosinophilic leukocytes. The main symptoms of this disease are dysphagia and frequent food impaction in esophagus, and they are due to a hypersentivity response to different foods or aeroallergens. Eosinophil accumulation in the esophageal epithelium is determined by local production of eosinophilotropic cytokines and chemokines, which have been well defined as a T<sub>11</sub>2-type hypersensitivity reaction in animal models of the disease. Esophageal epithelium, after T CD4+ lymphocytes stimulation, contains all the necessary cell types for the development of local immunoallergic responses. However, there is increasing data on the significant role that humoral immunity could play in the pathophysiology of EE, by means of the action of IgE over mast cells function. The high density of T CD8+ lymphocytes in inflammatory infiltrate suggests that a T<sub>H</sub>1-type reaction could also participate in the mechanism of the disease. Proteins contained in cytoplasmic granules of activated eosinophils and mast cells could act over neural and muscular components of the esophageal wall, triggering motor disturbances which can be measured by means of manometric recordings and justify the esophageal symptoms. This paper aims to review the newest clinical aspects of EE and the results of studies directed at investigating the pathophysiology of the disease. Furthermore, we carry out a critical review of available therapeutic options.

#### INTRODUCCIÓN

La esofagitis eosinofílica (EE) es un trastorno inflamatorio crónico de origen desconocido, que cursa con disfagia recurrente y episodios de impactación alimentaria esofágica, con gran variabilidad en cuanto a la intensidad, la frecuencia y la duración de los ataques. Se trata de una entidad clinicopatológica de reciente descripción, caracterizada por una densa infiltración por granulocitos eosinófilos, limitada exclusivamente a la mucosa esofágica<sup>1</sup>. Su

diagnóstico está basado en la demostración de signos histológicos característicos y en la exclusión de otros procesos patológicos descritos que condicionan eosinofilia esofágica.

También denominada «esofagitis alérgica» o «esófago de pequeño calibre», su primera descripción en la literatura médica se debe a Dobbins<sup>2</sup>, quien identificó a un varón de 51 años con clínica de disfagia, dolor torácico, antecedentes de asma bronquial y alergias ambientales. La mucosa esofágica presentaba una densa infiltración por eosinófilos. Por este motivo, la esofagitis eosinofílica inicialmente se consideró una entidad asociada con la gastroenteritis eosinofílica, o incluida dentro de su mismo espectro clínico. Al final de los años setenta comenzaron a describirse casos de pacientes pediátricos con historia de disfagia habitual a sólidos y líquidos, impactaciones de alimento en el esófago, pérdida de peso y, con frecuencia, alérgicos a diferentes alimentos, cuya sintomatología no mejoraba con los tratamientos habituales. Estos pacientes reaparecían años después en las consultas de adultos con idéntica sintomatología. En un principio, se consideró que estos pacientes padecían una forma extensa de gastroenteritis eosinofílica con afección esofágica añadida, no diagnosticada en su momento<sup>2</sup>. Sin embargo, hasta en 4 de los casos inicialmente descritos no se demostró eosinofilia extraesofágica<sup>3-5</sup>. En 1981 se propone la diferencia efectiva entre las 2 enfermedades<sup>6</sup>, y se utiliza por vez primera el término de «esofagitis alérgica». Attwood et al<sup>1</sup> fueron los primeros autores que, en 1993, consideraron la EE como un síndrome clinicopatológico propio, independiente de la gastroenteritis eosinofílica, a partir de la descripción de 12 casos de pacientes jóvenes que presentaban una intensa infiltración eosinofílica exclusivamente esofágica, en número bastante más elevado que el de los casos de reflujo gastroesofágico (RGE), y características clínicas distintivas. En la actualidad, la EE es reconocida como una entidad independiente, con un aumento progresivo del número de pacientes diagnosticados y casos comunicados en la literatura médica, lo que ha supuesto que muchos autores hayan advertido que se trata de una enfermedad emergente<sup>7,8</sup>.

## BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

Los mecanismos fisiopatológicos de la EE no son del todo conocidos, pero varios autores coinciden en que se trata de un proceso inflamatorio de etiología inmunoalérgica, determinado por una posible reacción de hipersensibilidad frente a ciertos componentes de la dieta o a aeroalérgenos. Esta teoría se sustenta en el hecho de que muchos pacientes presentan una historia personal y familiar de asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, alergias a fármacos y a alimentos, eosinofilia sanguínea o valores séricos de IgE elevados<sup>9,10</sup>. También se ha descrito la positividad en los tests alérgicos cutáneos y en los tests de radioabsorbancia alérgica (RAST). Además, se ha comunicado la remisión de las lesiones histológicas en sujetos

que siguen dietas elementales carentes de capacidad antigénica<sup>11</sup>. En trabajos previos sobre la EE se ha sugerido que la inflamación por eosinófilos del esófago no está asociada con los defectos epiteliales que se observan en el análisis endoscópico e histológico<sup>1,12</sup>. Pero en nuestra opinión, así como la de otros autores<sup>13-15</sup>, la inflamación por eosinófilos produce daño por sí misma en el epitelio de pacientes con EE<sup>16</sup>. Sin embargo, no hay correlación entre la gravedad del daño inflamatorio endoscópico y el número de eosinófilos infiltrantes.

Parece evidente que los leucocitos eosinófilos tienen una importante función en el desarrollo de la disfagia asociada con la EE, máxime cuando estos pacientes responden satisfactoriamente al tratamiento con terapias antieosinofílicas. Hace una década se estableció que en presencia de RGE se incrementaba el número de linfocitos T esofágicos<sup>17</sup>, y más recientemente se ha establecido que en la EE estas células también incrementan su número<sup>18,19</sup>; así, se ha comunicado un incremento significativo en el número de células CD3<sup>+13,18</sup> y subpoblaciones CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+13,18,20</sup> en casos pediátricos y de adultos<sup>13,21</sup> con EE respecto a controles sanos. Los mastocitos participan igualmente en las respuestas inmunoalérgicas y también se encuentran incrementados en el epitelio esofágico en la EE13,22-24. En el estudio mediante microscopia confocal en la alergia alimentaria se han identificado mastocitos en la proximidad de las fibras nerviosas aferentes<sup>25</sup>, que podrían alterar la estabilidad del potencial de membrana o inducir la contracción del músculo liso<sup>26</sup>. Ello contribuye a la dismotilidad digestiva en estos pacientes, tras la liberación del contenido de sus gránulos a través de la activación de receptores de alta afinidad para IgE (FC∈RI) o en respuesta a estímulos no inmunológicos<sup>27,28</sup>.

Muy pocos estudios se han dirigido a identificar linfocitos B en la mucosa del esófago, aunque parece que también podrían observarse en mucho menor número que los linfocitos T<sup>13,29</sup>. Sin embargo, sí han sido identificadas abundantes células plasmáticas secretoras de IgE dentro del epitelio esofágico<sup>13</sup>, que no expresan los marcadores CD19 ni CD20 de los linfocitos B de los cuales proceden. De este modo, y aunque la infiltración eosinofílica primaria del esófago podría deberse a una respuesta de inmunidad celular tipo T<sub>H</sub>2, los datos disponible concluyen que la inmunidad humoral dependiente de linfocitos B y de IgE tiene un importante papel en la iniciación o el mantenimiento del infiltrado eosinofílico esofágico<sup>9</sup>.

El proceso de señalización para el reclutamiento de eosinófilos en las enfermedades gastrointestinales que implican a estas células parece responder a estámulos biológicos generales $^{30,31}$ . Así, la activación de la respuesta inflamatoria local determina la expresión de moléculas de adhesión sobre el endotelio vascular en respuesta a interleucina (IL)-1 $\beta$  y factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), responsables de la adhesión y extravasación de los eosinófilos.

La mayor parte de los estudios sobre el reclutamiento eosinofílico tisular se han desarrollado en el pulmón y han mostrado una función integral para la IL-5<sup>32-34</sup>, que es un importante factor para la proliferación, la diferenciación,

la supervivencia y la activación, no sólo de los eosinófilos, sino también de los linfocitos T cooperadores y de los mastocitos en las reacciones alérgicas crónicas. IL-5 ha sido claramente implicada en la fisiopatología del asma alérgico<sup>33,34</sup> y en los fenómenos de remodelación fibrosa que acontecen en la inflamación crónica bronquial<sup>35</sup> y cutánea<sup>36</sup>. En la investigación del papel de esta citocina en la EE se ha desarrollado un ratón transgénico que sobreexpresa IL-5 y experimenta un incremento en los eosinófilos circulantes en la sangre y una intensa acumulación de eosinófilos en la lamina propria del esófago<sup>37,38</sup>. En el caso contrario, ratones deficientes para esta citocina no desarrollaban eosinofilia esofágica cuando eran expuestos a aeroalérgenos por vía inhalaoria39. Estos hallazgos indican claramente una respuesta inmunológica de tipo T<sub>H</sub>2<sup>29</sup> en la patogenia de la EE. Un estudio reciente analiza la expresión génica de distintas citocinas en el epitelio esofágico de niños con EE comparada con controles «sanos», y define igualmente que en la EE hay una sobreexpresión media para IL-5<sup>22</sup>.

IL-3 y GM-CSF han sido también directamente implicados, junto con IL-5, en la proliferación y la acumulación de eosinófilos en respuesta a alérgenos<sup>37,40</sup>. Además, los eosinófilos tisulares y los activados son capaces de producir estas citocinas, especialemente GM-CSF, por lo que podría haber un proceso autocrino que, al menos parcialmente, sería el responsable de la supervivencia y la acumulación de eosinófilos en los tejidos. Hasta la fecha, no hay ningún estudio que determine la expresión génica de estas citocinas en la EE, pero sí contamos con algunas experiencias obtenidas de modelos animales que apoyarían este hecho<sup>41,42</sup>.

Las eotaxinas son una subfamilia de quimiocinas (que comprende 3 moléculas, denominadas eotaxina 1, 2 y 3), las cuales actúan como potentes quimioatrayentes específicos para los eosinófilos a través del receptor de quimiocinas (CCR)-3, que se encuentra primariamente en estos leucocitos<sup>43</sup>. La eotaxina-1 (CCL11) es la quimiocina más estudiada en el tubo digestivo, donde se encuentra ubicuamente expresada44-46, y su ARNm puede aislarse de las células mononucleares residentes en la lamina propia del intestino delgado, que es la zona en la que residen la mayoría de los eosinófilos del tubo digestivo en condiciones normales. Estudios en ratones deficientes para eotaxina-1 muestran que éstos poseen menos eosinófilos en todos los segmentos del tubo digestivo, ya que la ausencia de eotaxina bloquea el reclutamiento de eosinófilos en el tracto gastrointestinal y, por tanto, aumenta el número de eosinófilos circulantes. Así, la eotaxina es crítica para el reclutamiento de eosinófilos en el tracto gastrointestinal, incluso en presencia de valores elevados de IL-5<sup>47</sup>, pero no modifican su presencia en la médula ósea ni en sangre periférica, lo que indica que el efecto de la eotaxina-1 es tejido-específica<sup>47</sup>, y su expresión no influye sobre la eosinofilopoyesis en la médula ósea ni sobre los valores circulantes de estos leucocitos<sup>47</sup>. Los valores elevados de eotaxina-1 se asocian con distintas enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio humano, y se correlacionan con la gravedad clínica del proceso<sup>48-50</sup>. Aunque eotaxina-1 podría ser relevante en la fisiopatología de la EE en humanos<sup>22</sup>, no se ha observado un aumento en la expresión de eotaxina sérica<sup>51</sup> en estos pacientes, pese al elevado número de eosinófilos intraepiteliales presentes en la EE. Estudios recientes han centrado el interés sobre el papel preponderante que la eotaxina-3 (CCL26) podría desempeñar en la fisiopatología de la EE, al haber encontrado que el gen de la eotaxina-3 era el más intensamente inducido en pacientes con EE respecto a individuos sanos<sup>52</sup>. Sin embargo, otros resultados procedentes de una población infantil con EE muestran una sobreexpresión de eotaxina-1 y de RANTES, mientras que la expresión de eotaxina-2 y eotaxina-3 aparecía inhibida respecto a los controles<sup>22</sup>.

RANTES (regulated upon activation, normal T-cells expressed and secreted chemokine) es otra quimiocina implicada en los procesos inflamatorios, que aparece ligeramente incrementada en la EE murina respecto a los epitelios controles<sup>44,46</sup>, dato que no ha podido ser corroborado en humanos<sup>22</sup>. Tanto RANTES como eotaxina son de producción exclusiva por células inflamatorias, pues no son detectables en las células epiteliales del esófago. Este hecho sugiere que ni la eotaxina por sí misma, y seguramente tampoco RANTES, son suficientes para el reclutamiento y la infiltración de eosinófilos dentro del esófago. La IL-5 producida por los linfocitos T podría ser, por tanto, el factor adicional requerido para la infiltración eosinofílica, más allá de eotaxinas y de RANTES. Estos resultados se ven limitados por el hecho de que están obtenidos del análisis de poblaciones celulares y de expresión de citocinas en el epitelio esofágico, y nada predicen del comportamiento del infiltrado inflamatorio en las capas subvacentes, como la submucosa, precisamente la zona del órgano donde la densidad de células con capacidades imunológicas es mayor en condiciones normales. Las respuestas de tipo T<sub>H</sub>2 están mediadas fundamentalmente por linfocitos T helper CD4+, pero algunos resultados previos<sup>13,18</sup> han definido que el infiltrado inflamatorio predominante en la EE es de CD8+, linfocitos clásicamente considerados secretores de citocinas de perfil T<sub>H</sub>1, de las que interferón gamma (IFNγ) y TNFα son claros exponentes. Straumann et al<sup>29</sup> encontraron valores elevados de TNF $\alpha$  en las biopsias esofágicas de 8 pacientes adultos con EE, y Gupta et al<sup>22</sup> han comunicado un aumento de la expresión génica de IFNy en una serie de niños con esta enfermedad. Por tanto, deberíamos considerar la posibilidad de que la cascada inflamatoria mediada por  $T_{\rm H}\mathbf{1}$  también pueda desempeñar alguna función en la patogenia de la EE.

Por otro lado, la EE podría no ser necesariamente una enfermedad local restringida a este órgano, por distintas razones; por un lado, el número de eosinófilos incrementados en sangre de muchos pacientes puede responder a una estimulación de la médula ósea. En segundo lugar, la evidencia de inflamación en otros órganos que muestran muchos pacientes (como asma bronquial, rinoconjuntivitis o dermatitis atópica) puede implicar que los eventos esofágicos formen parte de una enfermedad alérgica sistémica. Por estas razones, diversos autores han advertido que es

posible que la EE no sea un proceso patológico independiente, sino sólo una expresión clínica más dentro de la constitución alérgica general de estos pacientes<sup>7,53</sup>.

#### **EPIDEMIOLOGÍA**

La EE es una entidad claramente emergente. Hasta la fecha, en torno a 140 artículos han documentado diferentes casos de esofagitis eosinofílica, tanto en niños como en pacientes adultos. De ellos, el 75% se ha publicado durante los últimos 5 años. Este hecho se podría explicar, por un lado, por un aumento en la incidencia y en la prevalencia del trastorno, que responde posiblemente a las mismas causas que han hecho aumentar en las últimas décadas las enfermedades alérgicas en general y las manifestaciones de atopia entre los habitantes de los países industrializados<sup>54,55</sup>; por otro lado, a un conocimiento de la existencia de este trastorno entre los clínicos, que lo empiezan a considerar entre los diagnósticos diferenciales de la disfagia y de las estenosis esofágicas y, por supuesto, el conocimiento de esta entidad por parte del patólogo, que es la pieza clave en el proceso diagnóstico de la EE<sup>56</sup>. Straumann estimó a partir de su serie de casos en suizos adultos recogidos durante 16 años<sup>57-59</sup> unas cifras de incidencia anual de 1.438 casos por 100.000 habitantes, con un incremento en el caso de nuevos diagnósticos en los últimos años, y una prevalencia de 23 casos/100.000 habitantes. Noel et al<sup>60</sup> estimaron la epidemiología de la EE en la población pediátrica residente en una región de Ohio (Estados Unidos): a partir de sus registros estimaron una incidencia anual de 10 casos infantiles/100.000 habitantes y una prevalencia de 43 casos/100.000 habitantes al final del año 2003. Estos datos indican que la incidencia de EE en los países industrializados podría ser, al menos, tan alta como la de otras entidades inflamatorias del tubo digestivo bien reconocidas, como la enfermedad de Crohn (cuya incidencia en Estados Unidos oscila entre 3,6 y 8,8 casos anuales/100.000 habitantes<sup>61,62</sup>), y sugieren que, aunque la EE se ha considerado hasta hace muy poco tiempo una enfermedad extremadamente rara, sobre todo en su manifestación en la edad adulta, su frecuencia real es mucho más elevada de la esperada a priori y podría superar la de otras enfermedades inflamatorias crónicas del tubo digestivo. Además, atendiendo al aumento progresivo que ha experimentado la incidencia de la EE, es previsible que en los próximos años los casos diagnosticados sigan incrementándose, aun cuando, dado el desconocimiento general sobre esta entidad entre los médicos, siga siendo una entidad infradiagnosticada y sólo estemos observando «la punta del iceberg».

Tanto en los niños como en adultos, la EE afecta mayoritariamente a individuos del sexo masculino. Según una amplia revisión de casos, en la infancia se presentaron más del 65% del total de diagnósticos de la enfermedad<sup>8</sup>. En la forma adulta, se describe con mayor frecuencia en sujetos entre la tercera y quinta décadas de la vida<sup>7,63</sup>.

#### **ASPECTOS CLÍNICOS**

La historia natural de la EE no se ha definido todavía, pero la larga duración de los síntomas antes del diagnóstico, con períodos intercalados de ausencia de síntomas, sugiere que la EE en adultos es una entidad crónica a la vez que largamente indolente.

En una amplia revisión de distintas publicaciones, que recogía unos 200 pacientes, Fox<sup>8</sup> recopiló los distintos síntomas clínicos que se asociaban a esta entidad, y observó claras diferencia en la presentación clínica entre niños v adultos (tabla I), que también fueron advertidas en otros estudios más recientes<sup>64-66</sup>. Aunque no se han analizado los motivos que explican estas diferencias, presumiblemente estarían en estrecha relación con el tiempo de evolución de la enfermedad, o lo que es lo mismo, con la duración de la exposición del esófago al efecto del infiltrado eosinofílico. La impactación de bolos alimentarios en el esófago es la manifestación clínica que más frecuentemente conduce al diagnóstico en pacientes adultos<sup>20</sup> y ocurre en más del 20% de los casos infantiles de la enfermedad<sup>67-69</sup>. Una revisión de la literatura médica más reciente estima que las impactaciones de alimento en el esófago acontecen entre el 56 y el 88% de los adultos afectados de esofagitis eosinofílica<sup>20,59,70</sup>. Está bien documentada en varones jóvenes con un esófago de pequeño calibre o incluso de calibre normal, y muchas suponen impactaciones sostenidas que requieren una resolución endoscópica inmediata, aunque pueden ser autolimitadas y los pacientes se suelen adaptar a esos episodios. Los síntomas clínicos (disfagia crónica, ataques agudos de disfagia de duración variable con fenómenos «on-off», impactación de alimento en esófago) implican necesariamente la contracción del músculo liso esofágico, con reminiscencias a la contracción del músculo liso bronquial que acontece en el asma<sup>71</sup>. En este sentido, los estudios realizados en ratones sugieren una relación estrecha entre la inflamación eosinofílica de la vía aérea y la del esófago<sup>39</sup>. Hay evidencias de que la infiltración del aparato digestivo por eosinófilos se asocia con una pérdida de peso y la dismotilidad gástrica<sup>72</sup>. Éstas proceden tanto de modelos animales<sup>47</sup> como de observaciones en humanos<sup>73,74</sup>.

TABLA I. Síntomas asociados con la esofagitis eosinofílica

Aduntos
Disfagia
Impactación de alimento
Vómitos, emesis
Dolor torácico
Niños
Disfagia
Impactación de alimento
Vómitos, emesis, regurgitación
Dolor torácico
Náuseas
Pirosis
Hipersalivación
Comportamiento alimentario aversivo, hipocrecimiento
Dolor abdominal epigástrico

Síntomas respiratorios: tos, estridor, sinusitis, obstrucción, neumonía

Modificado de Fox et al8.

#### DIAGNÓSTICO

#### Endoscopia

Entre los hallazgos endoscópicos, se han descrito alteraciones en el calibre de la luz esofágica que se manifiestan por la existencia de estenosis regulares concéntricas, o anillos segmentarios simultáneos, que impiden la observación de la luz distal y el avance del endoscopio, sin lesiones mucosas asociadas, que son causa de impactación de alimento<sup>8</sup>. Otros hallazgos más sutiles son los surcos lineales longitudinales y los exudados blanquecinos puntifomes o papulares, que indican la presencia de depósitos mucosos o microabscesos constituidos por eosinófilos<sup>75</sup>. Las alteraciones en el patrón mucoso esofágico que muestran nuestros pacientes con EE son muy diversas. Las 2 alteraciones más frecuentemente observadas en la endoscopia son la presencia de una mucosa de aspecto irregular, con sobreelevaciones papulares más o menos circunscritas, y la existencia de surcos lineales longitudinales que se extienden a lo largo del órgano, y asientan sobre los pliegues del esófago cuando éste se encuentra colapsado. Este tipo de surcos, denominado también «corrugación» esofágica, se presentaba hasta en el 97% de los casos descritos en una serie australiana<sup>76</sup>.

También se han descrito desgarros esofágicos característicos tras las dilataciones endoscópicas. Las estenosis se han descrito raramente en niños. Otros pacientes presentan una exploración endoscópica normal. Los estudios mediante radiología baritada pueden demostrar, ocasionalmente, la presencia de estenosis o indentaciones a modo de anillos<sup>77</sup>, aunque con frecuencia resultan normales<sup>78</sup>. Algunos autores han sugerido incluso la utilidad de los métodos de tinción con colorantes vitales aplicados con un nebulizador de contraste, o cromoendoscopia, para poner de manifiesto estas lesiones que, ocasionalmente, son poco aparentes<sup>20</sup>.

#### Histología

La ausencia en muchos casos de hallazgos endoscópicos característicos en la mucosa del órgano hace que el único criterio diagnóstico para la EE sea la histología. La presencia de un denso infiltrado de la mucosa esofágica, constituido por más de 20 leucocitos eosinófilos por campo de gran aumento (CGA) (×400), se ha establecido como el criterio histopatológico diferencial<sup>8,67,79</sup>. Sin embargo, en un escaso número de individuos controles, la presencia de aislados eosinófilos que permean el epitelio esofágico en número no mayor de 2-3 por CGA puede formar parte de la histología normal del tercio distal del órgano<sup>80</sup>. En la enfermedad por RGE, la causa más frecuente de eosinofilia esofágica, el número de eosinófilos también es muy reducido, y en ningún caso la densidad celular supera los 7-10 eosinófilos por CGA<sup>13</sup>. Todas las lesiones descritas responden a un mismo patrón de lesión histopatológica, caracterizada por edema del epitelio, con aumento de los espacios intercelulares<sup>81</sup>, celularidad epitelial incrementada, a expensas de cambios hiperproliferativos<sup>82</sup>, e infiltrado celular inflamatorio<sup>15,83</sup>, con diferentes grados de expresión.

#### Manometría esofágica

Son pocos los casos comunicados de esta enfermedad con un estudio de la función motora del esófago, y entre éstos no hay uniformidad en los resultados obtenidos, ya que se han definido distintos trastornos motores en la EE, los más frecuentes de tipo inespecífico.

Landres<sup>84</sup> describió el caso de un paciente diagnosticado de gastroenteritis eosinofílica con afección del esófago, que presentaba un trastorno motor que manométricamente correspondía a una achalasia vigorosa, motivo por el que fue sometido a una miotomía extramucosa según la técnica descrita por Heller. La biopsia de la capa muscular propia del esófago mostraba una hipertrofia, además de una densa infiltración por eosinófilos, datos que indican que las manifestaciones esofágicas de la enfermedad son secundarias a ella. La ultrasonografía endoscópica en la esofagitis eosinofílica ha revelado un engrosamiento de la mucosa y la submucosa esofágicas85, así como de la capa muscular<sup>86</sup>, aunque esta última observación también podría significar un aumento en su tono muscular. También se han detectado, mediante tinciones específicas, proteínas propias del eosinófilo en los tejidos extracelulares de pacientes con enfermedades eosinofílicas gastrointestinales y en muestras de pacientes con EE<sup>13,15</sup>. Concretamente, la proteína mayor básica (MBP) es la toxina más abundante de las contenidas en los gránulos citoplasmáticos de los leucocitos eosinófilos<sup>87,88</sup>, y se encuentra directamente relacionada con los efectos citotóxicos directos observados en las enfermedades eosinofílicas, además de ser un potente agonista capaz de unirse a los receptores muscarínicos para acetilcolina de tipo M289,90, que dirigen la función contráctil del músculo liso gastrointestinal<sup>26</sup>, precisamente el que constituye los dos tercios distales de la pared muscular esofágica. Su estimulación directa por MBP podría resultar en un incremento directo de la reactividad del músculo liso<sup>91,92</sup> y su hipercontractilidad, detectable mediante estudios manométricos<sup>93</sup>. El estudio histológico en la alergia alimentaria mediante microscopia confocal ha mostrado la presencia de mastocitos localizados en la proximidad de fibras nerviosas aferentes<sup>25</sup>, cuya degranulación de histamina<sup>26,94</sup> podría alterar la estabilidad de la membrana neuronal. Los mastocitos también contienen en sus gránulos leucotrieno C4, un estimulador directo de la contracción del músculo liso<sup>28</sup>.

En una revisión exhaustiva de la literatura médica hemos encontrado 84 casos de infiltración eosinofílica esofágica, en los que se ha realizado un estudio de la función motora del órgano mediante registros manométricos (tabla II). En este grupo se incluía a 38 niños, y otros 2 pacientes estaban diagnosticados de gastroenteritis eosinofílica con afección del esófago. Por estas razones, sólo se han comunicado en la literatura médica un total de 46 casos de pacientes adultos en los que se ha evaluado la función

TABLA II. Hallazgos manométricos descritos en la literatura médica y asociados con la infiltración eosinofílica esofágica

Autor (referencia)	Número de pacientes	Hallazgos manométricos
Attwood et al (1993) <sup>1</sup>	2	Espasmo esofágico difuso
	2	Esófago «en cascanueces»
	8	Contracciones del cuerpo esofágico durante las degluciones de duración anormalmente corta
Borda et al (1996)98	1	Ausencia de peristaltismo primario y sustitución por ondas terciarias
Cheung et al (2003) <sup>101</sup>	11 (niños)	Manometría normal
Hempel y Elliott (1996) <sup>95</sup>	1ª	Contracciones terciarias vigorosas, compatibles con espasmo esofágico difuso
		Tono del EEI disminuido
Vitellas et al (1993) <sup>96</sup>	1	Espasmo esofágico difuso
	ī	Ondas prolongadas y de gran amplitud. Aumento del tono del EEI
	ī	Relajación incompleta del EEI
	9	Manometría normal
Landres et al (1978)84	ĺa	Relajación incompleta del EEI y espasmo esofágico difuso, compatible con accalasia vigorosa
Dobbins (1977) <sup>2</sup>	ī	Contracciones simultáneas aumentadas en el esófago distal
Arora et al (2003) <sup>97</sup>	1	Esófago «en cascanueces», con amplitudes medias y distales > 180 mmHg
	ī	Cambios motores inespecíficos
	4	Manometría normal
Nurko et al (2001) <sup>114</sup>	16 (niños) <sup>b</sup>	Peristalsis ineficaz tras la ingesta, contracciones de gran amplitud y ondas peristálticas ineficaces
Matzinger y Daneman (1983) <sup>115</sup>	1 (niño)ª	Dismotilidad esofágica <sup>c</sup>
McCarty y Talley (1990) <sup>116</sup>	1 <sup>a</sup>	Dismotilidad esofágica <sup>c</sup>
De Agustín et al (2002) <sup>117</sup>	1 (niño)	Hipertonicidad del EES
		Pérdida de la capacidad propulsiva en cuerpo medio
	1 (niño)	Ondas simultáneas en dos tercios inferiores esofágicos
	· /	Presión de reposo del EEI elevada
Orenstein et al (2000) <sup>67</sup>	1 (niño)	Manometría normal
Prieto et al (2003)99	6 (niños)	Ondas potentes y amplias, con secuencias simultáneas, afectando al tercio distal
Gómez Chiari et al (2003) <sup>118</sup>	2 (niños)	Manometría normal
Lucendo et al (2007) <sup>100</sup>	6 (adultos)	Ondas de baja amplitud o no transmitidas en los dos tercios distales
	3 (adultos)	Ondas de gran amplitud en esófago distal
	1 (adulto)	Ondas simultáneas en los tres tercios y peristalsis secundaria
	2 (adultos)	Motilidad esofágica normal

°Se trataba de casos de gastroenteritis eosinofílica con afección esofágica. Manometría ambulatoria de 24 h. °Valorada radiológicamente por esofagograma baritado. EEI: esfínter esofágico inferior; EES: esfínter esofágico superior.

motora esofágica mediante manometría. De los 84 pacientes con infiltración eosinofílica esofágica descritos, en 55 de ellos se han detectado distintos tipos de trastornos manométricos (el 65,5% de la serie global), que representan todo tipo de alteraciones motoras, la mayoría de tipo espástico o con hipercontractilidad. De este modo, en la literatura médica se describen trastornos motores en la EE que cumplen criterios de acalasia vigorosa<sup>84</sup>, espasmo esofágico difuso<sup>1,2,95,96</sup>, esófago «en cascanueces»<sup>1,97</sup>, o la presencia de ondas peristálticas de gran amplitud<sup>85,98-100</sup>. La revisión de la literatura médica también ha mostrado que en una amplia proporción de pacientes se ha observado una motilidad esofágica normal<sup>96,97,100,101</sup>.

#### **TRATAMIENTO**

Hay pocas evidencias acerca de cuál es el mejor tratamiento para los pacientes con EE. La escasez de casos comunicados y el hecho de que se trate de un trastorno de curso crónico hacen que en la actualidad la terapéutica aplicada en estos pacientes sea discutible, y se desconoce la necesidad de tratamiento de mantenimiento. Por otro lado, tampoco queda claro si los pacientes con eosinofilia esofágica que se encuentran asintomáticos durante los períodos intercrisis deben recibir tratamiento, y si éste influye en el curso de la enfermedad a medio o largo plazo. El único trabajo publicado que analiza la evolución clínica a largo plazo de los síntomas asociados con la EE<sup>59</sup> revela que la infiltración eosinofílica persiste en todos los pa-

cientes sintomáticos, y se afirma que, en ausencia de tratamiento, se produciría un deterioro irreversible de la función motora del órgano debido a la fibrosis de su pared secundaria a la persistencia de los fenómenos inflamatorios. Esta fibrosis ocasionaría una reducción progresiva de la luz esofágica, con disfagia e impactaciones alimentarias cada vez más frecuentes. Por esta razón, los autores del trabajo recomiendan como tratamiento de elección las dilataciones esofágicas, opinión en absoluto compartida por otros autores<sup>93,100</sup>. Seguidamente, resumimos las distintas alternativas terapéuticas ensayadas en la EE.

#### Tratamiento dietético

Las restricciones dietéticas y las dietas elementales han mostrado su eficacia en muchos casos en la edad pediátrica<sup>11,102</sup>, pero su alto coste y las dificultades para su cumplimiento hacen de ésta una opción terapéutica poco aplicable, máxime si consideramos que se trata de un trastorno crónico. Estas dificultades se acentúan aún más en el caso de los pacientes adultos.

#### Tratamiento farmacológico

Los corticoides administrados por vía sistémica<sup>25,98</sup> han demostrado su eficacia en cuanto a mejorar la clínica y revertir las lesiones histológicas, pero poseen efectos secundarios que limitan su uso. Más recientemente, se han

ensayado los corticoides tópicos<sup>18,24,78,97,103</sup>, sobre todo el propionato de fluticasona, que presenta una eficacia comparable a los corticoides sistémicos, pero carece de muchos de sus efectos adversos y es bien tolerado por los pacientes.

Con otros posibles tratamientos aplicados, como los fármacos estabilizadores de la membrana de los mastocitos<sup>104,105</sup> o los inhibidores de la acción de los leucotrienos<sup>106-109</sup>, se carece de la suficiente experiencia.

#### Tratamientos endoscópicos

Los pacientes con EE son propensos a la impactación alimentaria y a la aparición de estenosis esofágicas. En este sentido, los tratamientos de desimpactación endoscópica o las dilataciones esofágicas son alternativas terapéuticas que cabe considerar. Por sus diferentes implicaciones, las analizaremos de manera separada:

- La impactación esofágica es la manifestación que más frecuentemente conduce al diagnóstico de EE, y precisa resolución endoscópica urgente. En su evaluación clínica debe prestarse atención a la presencia de impactaciones pasadas o recurrentes y a los antecedentes personales de alergia. Además, la endoscopia permite valorar la presencia de estenosis o anillos esofágicos y el aspecto de la mucosa del órgano. Ante la presencia de alteraciones mucosas sospechosas de EE, debe considerarse la toma de biopsias con fines diagnósticos, ya sea durante el mismo acto endoscópico o de manera diferida.
- Las dilataciones endoscópicas son el tratamiento habitual de las estenosis esofágicas de carácter rígido o fibroso, resultantes de la cicatrización de procesos inflamatorios de curso prolongado, que afectan a la mucosa del tracto digestivo, capaces de ampliar la luz del órgano al desgarrar las estructuras fibrosas de su pared. En este sentido, diversos autores han recurrido a la dilatación hidroneumática de las estenosis mucosas del esófago, condicionadas por su infiltración eosinofílica<sup>79,103</sup>, al proporcionar un indudable alivio sintomático110 de manera inmediata, y por este motivo se ha propuesto como tratamiento de elección para la EE por parte de algunos autores<sup>59,76</sup>, aunque no actúan sobre el sustrato inflamatorio subvacente a la EE. Como complicaciones de esta técnica en la EE, se han comunicado dolor torácico, que requirió hospitalización y analgesia por vía intravenosa, y hemorragia por desgarros inusuales, hematomas<sup>111</sup> y perforaciones<sup>112</sup>. Por esa razón, ante la sospecha de EE en el estudio de un paciente con disfagia y estenosis esofágicas, debe considerarse la posibilidad de un tratamiento esteroideo tópico, y abstenerse de realizar dilataciones endoscópicas hasta que la infiltración eosinofílica se haya descartado93,113.

Las experiencias comunicadas hasta ahora en cuanto a la valoración de la eficacia de los distintos tratamientos de la EE toman como criterio de respuesta terapéutica la normalización de los cambios morfológicos observados en

las muestras de mucosa esofágica, incluida la desaparición del denso infiltrado eosinofílico. Los trabajos que han evaluado la resolución de la sintomatología no han establecido criterios objetivos o cuantificables de la mejoría clínica. En este sentido, hoy por hoy carecemos de instrumentos de valoración de la respuesta terapéutica que permitan comprobar la eficacia del tratamiento en la resolución de los distintos aspectos de tipo inmunomorfológico, sintomático y funcional en esta enfermedad. Además, al no haber estudios controlados que comparen las diferentes modalidades de tratamiento, en cuanto a la eficacia o la seguridad, es difícil establecer un protocolo de actuación adecuado, aunque parece lógico pensar en el tratamiento esteroideo tópico como primera opción, tanto por su utilidad, valorada en distintos trabajos, como por su perfil de seguridad, tanto en niños como en adultos.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

- Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. Dig Dis Sci. 1993;38:109-16.
- Dobbins JW. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involment. Gastroenterology. 1977;72:1312-6.
- Brown LF, Goldman H, Antonioli DA. Intraepitelial eosinophils in endoscopic biopsies of adults with reflux esophagitis. Am J Surg Pathol. 1984;8:899-905.
- Ureles AL, Alschibaja T, Lodico D. Idiopathic eosinophilic infiltration of the the gastrointestinal tract, diffuse and circunscrideb. Am J Med. 1961;30:899-909.
- Cello JP. Eosinophilic gastroenteritis a complex disease entity. Am J Med. 1979;67:1097-104.
- 6. Picus D, Frank P. Eosinophilic esophagitis. Am J Roentgenol. 1981:136:1001-3.
- Lucendo AJ, Carrión G, Navarro M, Pascual JM, González P, Castillo P, et al. Eosinopilic esophagitis in adults: an emerging disease. Dig Dis Sci. 2004;49:1884-8.
- 8. Fox VL, Nurko S, Furuta GT. Eosinophilic esophagitis: I t's not just kid's stuff. Gastrointest Endosc. 2002;56:260-70.
- Simon D, Marti H, Heer P, Simon HU, Braathen LR, Straumann A. Eosinophilic esophagitis is frecuently associated with IgE-mediated allergic airway diseases. J Allergy Clin Inmunol. 2005:115;1090-2.
- Sgouros SN, Bergele C, Mantides A. Eosinophilic esophagitis in adults: a systematic review. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006;18:211-7.
- 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.
- Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vogtlin J. Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. Schweiz Med Wochenschr. 1994;124:1419-29.
   Lucendo AJ, Navarro M, Comas C, Pascual JM, Burgos E,
- 13. Lucendo AJ, Navarro M, Comas C, Pascual JM, Burgos E, Santamaría L, et al. Immunophenotypic characterisation and quantification of the epithelial inflammatory infiltrate in eosinophilic esophagitis through stereology: an analysis of the disease's cellular mechanisms and the esophagus's immunological capacity. Am J Surg Pathol. En prensa 2007.
- Lucendo Villarín AJ, Carrión Alonso G, Navarro Sánchez M, Martín Chávarri S, Gómez Senent S, Castillo Grau P, et al. Eosinophilic eosinophilic in adults, an emerging cause of dysphagia. Description of 9 cases. Rev Esp Enf Dig. 2005;97:229-39.
- Mueller S, Aigner T, Neureiter D, Stolte M. Eosinophil infiltration and degranulation in esophageal mucosa from adult patients with eosinophilic esophagitis (EE). A retrospective comparative pathologic biopsy study. J Clin Pathol. 2006; DOI:10.1136/jep.2005.031922.

- 16. Furuta GT, Nieuwenhuis EE, Karhausen J, et al. Eosinophils alter colonic epithelial barrier function: role for major basic protein. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2005;289:
- 17. Wang HH, Mangano MM, Antonioli A. Evaluation of T-lvnfocites in esophageal mucosal biopsies. Mod Pathol. 1994;7:
- 18. Teitelbaum J, Fox V, Twarog F, Nurko S, Antonioli D, Badizadegan K, et al. Eosinophilic esophagitis in children: inmunopathological analysis and response to fluticasone propiona-
- te. Gastroenterology. 2002;122:1226-5.

  19. Noel RJ, Putman PE, Collins MH, Assa'ad AH, Guajardo JR, Jameson SC, et al. Clinical and inmunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004;2:568-75.
- 20. Desai TK, Stecevic V, Chang C-H, Goldstein NS, Badizadegan K, Furuta GT. Association of eosinophilic inflamation with esophageal food impactation in adults. Gastrointest Endosc. 2005;61:795-801
- 21. Lucendo AJ, Navarro M, Comas C, Letrán A, Pascual Turrión JM, Burgos E, et al. Capacidad inmunológica del epitelio esofágico humano: estudio inmunofenotípico mediante estereología aplicado a la esofagitis eosinofílica (abstract). Gastroenterol Hepatol. 2006;29:162
- 22. Gupta SK, Fitzgerald JF, Roudratynk T, Hogenesch H. Cytokine expression in normal and inflamed esophageal mucosa: a study into the pathogenesis of allergic eosinophilic esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;42:22-6.
- Kumar R, Sentongo T, Nelson SP, Melin-Aldana H, Li BUK. Eosinophilic esopalgitis in children. a review. Clin Applied Inmunol Rev. 2003;4:173-88.
- 24. Faubion WA, Perrault J, Burgart LJ, Zein NN, Clawson M, Furuta GT. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1988;27:90-3.
- Vanderhoff JA, Young RJ. Allergic disorders of the gastrointestinal tract. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2001;4:553-6.
- 26. Mann NS, Leung JW. Pathogenesis of esophageal ring in eosinophilic esophagitis. Med Hypotheses. 2005;64:520-3
- Zheutlin LM, Ackerman SJ, Gleich GJ. Stimulation of basophil and mast cells histamine release by eosinophil granule-derived cationic proteins. J Immunol. 1984;133:2180-5. Metcalfe DD, Baram D, Mekory YA. Mast cells. Physiol Rev.
- 1997;77:1033-79.
- 29. Straumann A, Bauer M, Fischer B, Blaser K, Simon HU. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a T(H)2-type allergic inflamatory response. J Allergy Clin Immunol. 2001; 108:954-61
- 30. Kita H, Adolphson CR, Gleich GJ. Biology of eosinophils. En: Middletown's Allergy, principles and practise. 6th ed. Philadelphia: Mosby; 2003. p. 305-32.
- 31. Sánchez-Fayos Calabuig P, Martín Reyoso MJ, González Guirado A, Porres Cubero JC. Los granulocitos eosinófilos: de residentes habituales de la mucosa gastrointestinal normal a protagonistas agresivos de la gastroenteritis eosinofílica. Gastroenterol Hepatol. 2006;29:352-7.
- Weller PF. Role of the eosinophil in allergic reactions. Eur Respir J. 1996;22:109s-15s.
- 33. Gleich GJ, Kita H. Bronchial astma: lessions from murine models. Proc Natt Acad Sci USA. 1997;94:2101-2
- 34. Cieslewicz G, Tomkinson A, Adler A, Duez C, Schwarze J, Takeda K, et al. The late, but not early, asthmatic response is dependent on IL-5 and correlates with eosinophil infiltration. J Člin Invest. 1999;104:301-8.
- 35. Gharaee-Kermani M, McGarry B, Lukacs N, Huffnagle G, Egan RW, Phan SH. The role of IL-5 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. J Leukoc Biol. 1998;64:657-66.
- Phipps S, Ying S, Wangoo A, Ong YE, Levi-Schaffer F, Kay AB. The relationship between allergen-induced tissue eosinophilia and markers of repair and remodeling in human atopic skin. J Immunol. 2002;169:4604-12.
- 37. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders. J Allergy Clin Inmunol. 2004;113:11-28.
- Rothenberg ME, Mishra A, Brandt EB, Hogan SP. Gastroeintestinal eosinophils. Inmunol Rev. 2001;179:139-55.
- 39. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. J Clin Invest. 2001;107:83-90.

- 40. Rothenberg ME, Mishra A, Brandt EB, Hogan SP, Gastrointestinal eosinophils in health and disease. Adv Immunol. 2001; 78:291-328.
- 41. Mishra A, Rothenberg ME. Intratracheal IL-13 induces eosinophilic esophagitis by an IL-5, eotaxin-1, and STAT6-dependent mechanism. Gastroenterology. 2003;125:1419-27.
- Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME. IL-5 promotes eosinophil trafficking to the esophagus. J Inmunol. 2002; 168:2464-9
- 43. Gutiérrez Ramos JC, Lloyd C, Gonzalo JA. Eotaxin: from an eosinophilic chemokine to a major regulator of allergic reactions. Immunol Today. 1999;20:500-4
- 44. Mishra A, Hogan SP, Lee JJ, Foster PS, Rothenberg M. Fundamental signals that regulate eosinophil homing to the gastrointestinal tract. J Clin Invest. 1999;103:1719-27
- 45. Rothenberg M, Luster AD, Leder P. Murine eotaxina: an eosinophilchemoattractant inducible in endothelial cells and in interleukin 4-induced tumor supression. Proc Natt Acad Sci USA. 1995;92:8960-4
- Zimmermann N, Hogan SP, Mishra A, Brandt EB, Bodette TR, Pope SM, et al. Murine eotaxin-2: a constitutive eosinophil chemokine induced by allergen challenge and IL-4 overexpression. J Immunol. 2000;165:5839-46.
- 47. Hogan SP, Mishra A, Brandt EB, Royalty MP, Pope SM, Zimmermann N, et al. A pathological function for eotaxin and eosinophils in eosinophilic gastrointestinal inflamation. Natur Inmunol. 2001;2:353-60.
- García-Zepeda EA. Human eotaxin is a specific chemoattractant for eosinophils cells and provides a new mechanism to explain tissue eosinophilia. Nature Med. 1996;2:449-56
- 49. Lamkhioued B, Renzi PM, Abi-Younes S, et al. Increased expression of eotaxin in bronchoalveolar lavage and airways of asthmatics contributes to the chemotaxis of eosinophils to the site of inflammation. J Immunol. 1997;159:4593-601.
- Ying S, Meng Q, Zeibecoglou K, et al. Eosinophil chemotactic chemokines (eotaxin, eotaxin-2, RANTES, monocyte chemoattractant protein-3 (MCP-3) and MCP-4), and C-C chemokine receptor 3 expression in bronchial biopsies from atopic and nonatopic (intrinsic) asthmatics. J Immunol. 1999; 163:6321-9.
- 51. Fujirawa H. Morita A. Kobayashi H. Hamano K. Fujirawa Y. Hirai K, et al. Infiltrating eosinophils and eotaxina: their association with idiopatic eosinophile esophagitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;89:429-32
- 52. 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.
- 53. Bishop WP, Haber BA, Lichtman SN, Shneider BL. Learning more about eosinophilic esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002;35:711-2
- Holgate ST. The epidemic of allergy of asthma. Nature. 1999; 402:B2-B4.
- Von Mutius E, Martínez FD, Fritsch C, Nicolai T, Roell G, Thiemann H. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 149:358-64.
- 56. Sanjeevi A, Komorowski R, Shaker S, Massey BT, Shaker R, Saeian K, et al. Eosinophilic esophagitis potencial sources for diagnostic error in histopathologic detection [abstract]. Gastroenterology. 2005;128 Suppl 2:7A.
- Straumann A Beglinger C. Eosinophilic esophagitis: the endoscopist's enigma. Gastrointest Endosc. 2006;63:13-5.
- Straumann A, Spichtin HP, Bucher KA, Heer P, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: red on microscopy, white on endoscopy. Digestion. 2004;70:109-16.
- Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adults patients for up to 11.5 years. Gastroenterology. 2003;125:1660-9.
- Noel RJ, Putman PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. N Engl J Med. 2004;26:940-1
- 61. Kurata JH, Kantor-Fish S, Frankl H, et al. Crohn's disease among ethnic groups in a large health maintenance organization. Gastroenterology. 1992;102:1940-8.
- Nunes GC, Ahlquist RE Jr. Increasing incidence of Crohn's disease. Am J Surg. 1983;145:578-81.

- 63. Lucendo AJ, Carrión G, Gómez Senent S, Martín Chávarri S, Manceñido N, Pajares R, et al. Esofagitis eosinofílica del adulto: ¿nueva entidad o diagnóstico tardío? [abstract]. Rev Esp Enf Dig. 2004;96 Suppl 1:21-2
- 64. Gonsalves N, Kagalwalla A, Kagalwalla A, Hess T, Li BU, Hirano I. Distintct features in the clinical presentations of eosinophilic esophagitis in children and adults (abstract). Gastroenterology. 2005;128 Suppl 2:7A
- 65. Dauer EH, Freese DK, El-Youssef M, Thompson DM. Clinical characteristics of eosinophilic esophagitis in children. Ear Nose Thoat J. 2005;114:827-33
- 66. Gupta SP, Kirse DJ, Rostma GN, Belafsky PC. Eosinophilic esophagitis. Ear Nose Thoat J. 2005;84:632-3.
- 67. Orenstein SR, Shalaby TM, Di Lorenzo C, Putman PE, Sigurdsson L, Kocoshis SA. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyong infancy: a clinical series of 30 children. Am J Gastroenterol. 2000;95:1422-30.
- 68. Walsh S, Antonioli D, Goldman H, Fox V, Bousvaros A, Leichtner A, et al. Allergic esophagitis in children: a clinicopathologic entity. Am J Surg Pathol. 1999;23:390-6.
- Liacouras C. Eosinophilic esophagitis in children and adults. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003;37:23S-8S
- Potter JW, Saeian K, Staff D, Massey BT, Komorowski RA, Shaker R, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem with unique esophageal features. Gastrointest Endosc. 2004;59:355-61.
- 71. Arora AS, Yamazaki K. Eosinophilicesophagitis: asthma of the esophagus? Clin Gastroenterol Hepatol. 2004;2:523-30. 72. Sampson HA. Food allergy. JAMA. 1997;278:1888-94.
- 73. Dvorak AM, Onderdonk AB, McLeod RS, et al. Ultraestructural indentification of exocytosis of granules from human gut eosinophils in vivo. Int Arch Allergy Immunol. 1993; 102: 33-45.
- 74. Martin ST, Collins CG, Fitzgibbon J, Lee G, Quigley EM, O'-Sullivan GO. Gastric motor dysfunction: is eosinophilic mural gastritis a causative factor? Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005;17:983-6.
- 75. Lim JR, Gupta SK, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Molleston JP, Corkins MR, et al. White specks in the esophageal mucosa: an endoscopic manifestation of non-reflux eosinophilic esophagitis in children. Gastrointest Endosc. 2004;59: 835-8.
- 76. Croese J, Fairley SK, Masson JW, Chong AKH, Whitaker DA, Kanowski PA, et al. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. Gastrointest Endosc. 2003; 58:516-22
- 77. Zimmermann SL, Levine MS, Rubesin SE, Mitre MC, Furth EE, Laufer I, et al. Idiopathic eosinophile esophagitis in
- adults: the ringed esophagus. Radiology. 2005;236:159-65.

  78. 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.
- 79. Straumann A, Rossi L, Simon HU, Heer P. Fragility of the esophageal mucosa: a pathognpmonic endoscopic sign of primary eosinophilic esophagitis? Gastrointest Endosc. 2003; 57:407-12
- 80. Tummala V, Barwick KW, Sontag SJ, Vlahcevic RZ, McCallum RW. The significance of intraepithelial eosinophils in the histologic diagnosis of gastroesophageal reflux. Am J Clin Pathol. 1987;87:43-8.
- 81. Ravelli AM, Villanacci V, Ruzzenenti N, Grigolato P, Tobanelli P, Klersy C, et al. Dilated intercellular spaces: a mayor morphological feature of esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;42:510-5
- 82. Steiner SJ, Kernek KM, Fitzgerald JF. Severity of basal cell hyperplasia differs in reflux versus eosinophilic esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;42:506-9
- 83. Dahms BB. Reflux esophagitis: sequelae and dufferential diagnosis in infants and children including eosinophilic esophagitis. Pediatr Develop Pathol. 2004;7:5-16.
- 84. Landres RT, Kuster GGR, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. Gastroenterology. 1978;74:1298-301.
- 85. Fox VL, Nurko S, Teitelbaum J, Badizadegan K, Furuta GT. High-resolution EUS in children with eosinophilic «allergic» esophagitis. Gastrointest Endosc. 2003;57:30-6.

- 86. Fox VL, Nurko S, Teitelbaum J, Furuta GT. Abnormalities of the esophageal wall detected by high-resolution probe endosonography in patinets with allergic esphagitis [abstract]. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;31:S282
- 87. Gleich GJ, Frigas E, Loegering DA. Cytotoxic properties of the eosinophil major basic protein. J Immunol. 1979;123:
- 88. Gleich GJ, Glitz DG, Abu-Ghazaleh RI. Eosinophil granule proteins: structure and function. En: Gleich G KA, editor. Eosinophils in allergy and inflmmation. New York: Marcel Dekker; 1994. p. 1-20.
- Flavahan NA, Slifman NR, Gleich GJ, Vanhoutte PM. Human eosinophil major protein causates hyperactivity of respiratory smooth muscle. Am Rev Resp Dis. 1988;138:685-8. White SR, Ohno S, Muñoz NM, et al. Epithelium-dependent
- contraction of airway smooth muscle caused by eosinophil MBP. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 1990;259:294L-303L.
- 91. Evans CM, Fryer AD, Jacoby DB, Gleich GJ, Costello RW. Pretreatment with antibody to eosinophil major basic protein prevents hyperresponsiveness by protecting neuronal M2 muscarinic recptors in antigen-challenged guinea pigs. J Clin Invest. 1997;100:2254-62.
- Adamko DJ, Yost BL, Gleich GJ, Fryer AD, Jacoby DB. Ovalbumin sensitization changes the inflamatory response so subsequent parainfluenza infection. Eosinophils mediate airway hiperresponsiveness m(2) muscarinic receptor dysfunction and antiviral effects. J Exp Med. 1999;190:1465-78.
- 93. Lucendo AJ. Motor disturbances participate in the pathogenesis of eosinophilic oesophagistis, beyond the fibrous remodelling of the oesophagus. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24: 1257-67.
- 94. O'Donnell MC, Ackerman SJ, Gleich GJ, Thomas LL. Activation of basophil and mast cell histamine release by eosinophil granule major basic protein. J Exp Med. 1983;157:1981-91
- 95. Hempel SL, Elliott DE. Eosinophilic esophagitis causing esophageal dysmotility. Chest. 1996;110:1117-20. Vitellas KM, Bennet WF, Bova JG, Johnston JC, Caldwell
- JH, Mayle JE. Idiopathic eosinophilic esophagitis. Radiology. 1993;186:789-93.
- 97. Arora AS, Perrault J, Smyrk TC. Topical corticosteroid treatment of dysphagia due to eosinophilic esophagitis. Mayo Clin Proc. 2003;78:830-5
- Borda F, Jiménez FJ, Martínez Peñuela JM, Echarri A, Martín Granizo I, Aznarez R. Esofagitis eosinofilica: ¿una entidad infradiagnosticada? Rev Esp Enf Dig. 1996;88:701-4
- Prieto G, Sánchez-Miranda P, Sarria JM, Larrauri J, Molina M. Esofagitis eosinofílica: una entidad clínica emergente [abstract]. An Pediatr (Barc). 2003;59:307-8.
- 100. Lucendo AJ, Castillo P, Martín-Chávarri S, Carrión G, Pajares R, Pascual JM, et al. Manometric findings in adult eosinophilic oesophagitis: a study of 12 cases. Eur J Gastroenterol Hepatol. En prensa 2007.
- Cheung KM, Oliver MR, Vameron DJS, Catto-Smith AG, Chow CW. Esophageal eosinophilia in children with dysphagia. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003;37:498-503.
- 102. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. Am J Gastroenterol. 2003;98:777-82
- Langdon DE. Fluticasone in eosinophilic corrugated ringed esophagus. Am J Gastroenterol. 2001;96:926-7.
- 104. Moots RJ, Prouse P, Gumpel JM. Near fatal eosinophilic gastroenteritis responded to oral sodium cromoglycate. Gut. 1988; 29:1282-5.
- 105. Businco L, Cantani A. Food allergy in children: diagnosis and treatment with sodium cromoglycate. Allergol Inmunopathol (Madr). 1990;18:339-48.
- Shirai T, Hashimoto D, Suzuki K, Osawa S, Aonahata M, Chida K, et al. Successful treatment of eosinophilic esophagitis gastroenteritis with suplatast tosilate. J Allergy Clin Inmunol. 2001;107:924-5.
- 107. Neustrom MR, Friesen C. Treatment of eosinophilic gastroenteritis with montelukast [letter]. J Allergy Clin Inmunol. 1999; 104:506.
- Attwood SE, Lewis CJ, Bronder CS, Morris CD, Armstrong 108. GR, Whittam J. Eosinophilic esophagitis: a nopvel treatment using Montelukast. Gut. 2003;52:181-5.

- Sinharay R. Eosinophilic esophagitis: treatment using montelukast. Gut. 2003;52:1228-9.
- Roberts-Thomson IC. Gastrointestinal: eosinophilic esophagitis. J Gastroenterol Hepatol. 2005;29:1299.
- 111. De la Santa E, Lazo MD, Cordero C, Serrano M, López T, Bozada JM, et al. Esofagitis eosinofílica. Presentación de tres casos y reflexión sobre el papel de la endoscopia en una enfermedad probablemente infradiagnosticada. Libro de comunicaiones de la XXVI Jornada Nacional de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva. 2004;48.
- 112. Kaplan M, Mutlu EA, Jakate S, Bruninga K, Losurdo J, Keshavarzian A. Enoscopy in eosinophilic esophagitis: «feline» esophagus and perforation risk. Clin Gastroenterol Hepatol. 2003;1:433-7.
- 113. Furuta GT, Straumann A. Review article: the pathogenesis and management of eosinophilic esophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24:173-82.
- 114. Nurko S, Fox V, Fortunato C, Antonioli A, Badizadegan K, Teitelbaum J, et al. Esophageal motor abnormalities in patients with allergic esophagitis. a study with prolonged esophageal ph/manometry [abstract]. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001;33:417-8.
- 115. Matzinger MA, Daneman A. Esophageal involvement in eosinophilic gastroenteritis. Pediatr Radiol. 1983;13:35-8.
- 116. McCarty RL, Talley JT. Barium studies in diffuse eosinophilic gastroenteritis. Gastrointest Radiol. 1990;15:183-7.
  117. De Agustin JC, Sanz N, Canals MJ, Álvarez E, Morales JL,
- De Agustin JC, Sanz N, Canals MJ, Álvarez E, Morales JL, Soler J, et al. Successful medical treatment of two patients with eosinophilic oesophagitis. J Pediatr Surg. 2002;37:207-13
- 118. Gómez Chiari M, Martín de Carpi J, Castejón Ponce E, Villegas Villegas P, Masiques Mas ML, Varea Calderón V. Esofagitis eosinofílica: una entidad en aumento. A propósito de 8 casos. An Pediatr (Barc). 2003;59:128.