Esofagitis eosinofílica

Localizador web
Artículo 178.757

Alfredo J. Lucendo

Sección de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario La Mancha Centro. Alcázar de San Juan-Manzanares. Ciudad Real. España.

La esofagitis eosinofílica se caracteriza por la infiltración del esófago por leucocitos eosinófilos. Representa una reacción local frente a alérgenos a los que el paciente muestra sensibilización previa, adquirida por vía digestiva, inhalatoria o incluso epicutánea. El esófago posee células residentes que participan en la captación, procesamiento y presentación de antígenos a los linfocitos T, que iniciarían una respuesta T helper 2 mediada por la interleucina 5. En la fisiopatología también participa un posible componente T helper 1 e inmunoglobulinas E de producción local, por lo que puede considerarse un trastorno inmunológico mixto. La identificación de los alérgenos causantes debe incluir la determinación de sensibilizaciones mediadas por inmunoglobulina E e hipersensibilidad retardada mediada por células.
Los síntomas principales de la esofagitis eosinofílica son disfagia e impactaciones de alimento en el esófago por alteraciones endoscópicas y trastornos motores. La activación de los eosinófilos y mastocitos y la desgranulación de sus proteínas contra los alérgenos causales dañan el epitelio esofágico y alteran los componentes neuromusculares de la pared del esófago.
Entre los tratamientos ensayados figuran el control de la exposición a antígenos, la dilatación de las estenosis endoscópicas y los fármacos con efecto antieosinofílico, entre los que destacan los glucocorticoides de aplicación tópica, que revierten la inflamación y restauran la histología y la motilidad esofágicas.

Palabras clave: Esofagitis eosinofílica. Esofagitis alérgica. Alergia gastrointestinal. Enfermedades gastrointestinales eosinofílicas.

Eosinophilic esophagitis

Eosinophilic esophagitis is characterised for a dense infiltration of the esophagus by eosinophilic leukocytes. The disease's origin is a local reaction to different antigens of which the patient presents previous sensitization, acquired by digestive, inhaled or even epicutaneous exposure. The esophagus contains different cellular types resident in its structure, with capability to participate in the capture, processing and antigens' presentation to T lymphocytes, which could initiate a T helper 2-type immunological response mostly mediated by interleukin-5, with a possible T helper 1-type component.
Local production of immunoglobulin E could also participate in the pathophysiology of eosinophilic esophagitis, and for this reason, this disease can be considered a mixed-humoural and cell-mediated immunological disturbance. Studies directed to identificate responsible allergens must consider test for determine immunoglobulin E-mediated reactions as well as cell-mediated hyper-responsiveness responses.
Main symptom of eosinophilic esophagitis are dysphagia and esophageal food impactations, which are conditioned by endoscopic alterations and motor disturbances objectively demonstrated by manometric recorders. Eosinophil and mast cell's activation and degranulation against responsible antigens cause damage over esophageal epithelium and dynamic disturbances over neuromuscular components in esophageal wall.
Therapies proposed for eosinophilic esophagitis include control of antigen exposition, endoscopic dilation of stenosis and drugs with antieosinophilic effect; in this group topical steroids can be outlined for the capacity of them to restore the histology and the esophageal motility in parallel to vanishment of inflammation.

Key words: Eosinophilic esophagitis. Allergic esophagitis. Gastrointestinal allergy. Eosinophilic gastrointestinal diseases.

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

Recibido el 20-9-2006; aceptado para su publicación el 24-11-2006.

La mucosa del aparato digestivo es una amplia superficie de relación con el medio exterior, a través de la cual el individuo absorbe los nutrientes necesarios para sus funciones biológicas y toma contacto con una gran variedad de sustancias y de agentes patógenos[1]. Esta mucosa debe estar dotada de mecanismos de defensa, innatos y adquiridos, que protejan frente a la acción patógena de antígenos de la dieta parcialmente digeridos, bacterias comensales, microorganismos patógenos y células epiteliales transformadas, sin perder por ello su capacidad absortiva. Con este fin la pared del tubo digestivo posee especializaciones funcionales y estructurales, y en ella habitan de modo permanente células derivadas de la médula ósea con funciones inmunitarias que son garantes de la contención y del mantenimiento de los agentes patógenos en el exterior de la mucosa. Pero, al mismo tiempo, debe poseer capacidad de tolerancia inmunológica, a fin de evitar las reacciones de inflamación local que podrían derivar en lesiones tisulares y alteraciones de la función absortiva[1]. La pérdida de la tolerancia inmunológica está en la base de la fisiopatología de muchas enfermedades inflamatorias o inmunológicas del aparato digestivo.
La mayoría de las células secretoras de inmunoglobulinas del cuerpo humano se localiza en los tejidos linfoides asociados al tracto gastrointestinal, los cuales poseen capacidad para secretar anticuerpos que forman complejos con antígenos de la luz gastrointestinal, sin activar el sistema de complemento, y de inducir linfocitos T tolerógenos que mantienen respuestas locales controladas frente a bacterias comensales o componentes de la dieta, sin producir reacciones sistémicas[2,3]. El tejido linfoide intestinal está formado por linfocitos residentes en las placas de Peyer, en la lámina propia y en el compartimiento intraepitelial. A diferencia del tejido linfoide de otras localizaciones, en el tubo digestivo también hay eosinófilos que forman parte de él[4]. Las poblaciones linfocitarias de la mucosa digestiva están anatómica, fenotípica y funcionalmente compartimentadas en sitios inductivos (placas de Peyer y ganglios linfáticos mesentéricos) y sitios efectores (lámina propia y compartimiento intraepitelial)[5]. Además, los linfocitos mucosos estimulados en una región pueden circular hacia otras superficies mucosas y constituir el llamado «tejido linfoide asociado a mucosas», en el que la inmunización en cualquier nivel (nasal, oral, rectal, inhalatorio) puede inducir respuestas protectoras en todas la superficies mucosas[6].
Las placas de Peyer se localizan en todo el intestino delgado, siendo más abundantes y desarrolladas en el íleon distal. La mucosa oral, el colon (sobre todo el apéndice) y el recto son lugar para la captación controlada de antígenos y la activación de linfocitos B y T no estimulados. En cuanto a los aspectos inmunológicos, el esófago posee notables diferencias con respecto al resto de tramos del aparato digestivo: su epitelio tiene una estructura histológica diferente de la de los restantes órganos del tubo digestivo y presenta más similitud con el epitelio cutáneo. Sus células son aplanadas y se disponen en distintos estratos, carecen de funciones secretoras o absortivas y ofrecen el aspecto de revestimiento de un con-

ducto de paso. Con esta estructura parece lógico admitir que el esófago carezca de una función defensiva específica, máxime si consideramos que su contenido en células residentes con capacidad inmunológica o en agregados linfoides es prácticamente despreciable en comparación con tramos más distales del tubo digestivo. Así, la función clásicamente atribuida al esófago ha sido la de mero conducto de comunicación entre la faringe y el estómago, sin que se haya considerado la posibilidad de que pueda participar de un modo relevante en el desarrollo de respuestas de tipo inmunoalérgico que impliquen el reconocimiento de antígenos exógenos, y respuestas específicas que implican a distintas células y determinan la inflamación del órgano.

La esofagitis eosinofílica (EE) es un trastorno inflamatorio crónico de reciente conocimiento, que se caracteriza por una densa infiltración del epitelio esofágico por leucocitos eosinófilos, en número mayor de 20 células por campo de gran aumento[7], lo cual se demuestra en las biopsias tomadas durante la exploración endoscópica de pacientes con síntomas esofágicos, una vez excluidas otras causas de infiltración eosinófila, especialmente el reflujo gastroesofágico. Representa una respuesta inmunoalérgica frente a antígenos de la dieta o ambientales, y supone la consideración del esófago como un órgano capaz de desarrollar una función inmunológica específica.

Eosinófilos gastrointestinales

Los eosinófilos son granulocitos derivados de la médula ósea, con funciones proinflamatorias, que intervienen en la patogenia de múltiples procesos, especialmente en la protección frente a parásitos[8,9] y en reacciones de carácter alérgico[10]. Son células funcionalmente complejas[11], que actúan a través de diferentes vías y mecanismos.

La función efectora de los eosinófilos depende de sus gránulos citoplásmicos, los cuales contienen proteínas citotóxicas preformadas (proteína mayor básica, proteína catiónica eosinófila, peroxidasa eosinófila y neurotoxina derivada del eosinófilo) y mediadores lipídicos (factor activador de plaquetas y leucotrieno C_4) que inducen activación del endotelio vascular y contribuyen a la disfunción celular[12]. Los eosinófilos pueden actuar como células presentadoras de antígenos al ser inducidos a expresar moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase II[13] y moléculas coestimuladoras como CD40, CD28, CD80 (B7.1) y CD86 (B7.2)[14,15], estimulando por sí mismos a los linfocitos T e iniciando respuestas inmunitarias específicas de antígeno in vivo. Por último, tienen capacidad para secretar citocinas estimulantes de los linfocitos, como las interleucinas (IL) 2, 4, 6, 10 y 12[16,17]. Además, ejercen efectos proinflamatorios mediante la liberación de una serie de citocinas (IL-2, IL-4, IL-5, IL-12 e IL-16), quimiocinas (RANTES y eotaxina) y mediadores lipídicos[12], y efectos profibrógenos mediados por el factor transformador del crecimiento alfa/beta.

Los eosinófilos participan funcionalmente en diversas enfermedades, para lo cual son seleccionados hacia los tejidos desde la sangre en respuesta a determinados estímulos. La mayoría de las investigaciones sobre la circulación y función de estas células se ha desarrollado en el pulmón y en la sangre, pero recientemente se ha empezado a dilucidar su regulación y su función en el aparato digestivo[18]. Éste posee eosinófilos en el espesor de sus tejidos, la mayoría de ellos en la lámina propia del estómago y del intestino[19]. Sin embargo, el esófago humano es deficiente en eosinófilos en condiciones normales y su presencia generalmente traduce enfermedad[20].

TABLA 1
Clasificación de las enfermedades gastrointestinales asociadas a eosinófilos

Esofagitis asociadas a eosinófilos
Esofagitis eosinofílica primaria
Secundarias
Enfermedades eosinofílicas: síndrome hipereosinofílico
Enfermedades no eosinofílicas: yatrógena (fármacos), enfermedad por reflujo gastroesofágico, infestaciones, leiomiomatosis esofágica, enfermedades del tejido conectivo (esclerodermia)
Gastroenteritis asociadas a eosinófilos
Gastroenteritis eosinofílica primaria (formas mucosa, muscular y serosa)
Secundarias
Enfermedades eosinofílicas: síndrome hipereosinofílico
Enfermedades no eosinofílicas: enfermedad celíaca, enfermedad del tejido conectivo (esclerodermia), yatrógena (fármacos, radiaciones), infestaciones, enfermedad inflamatoria intestinal, vasculitis (síndrome de Churg-Strauss)
Colitis asociadas a eosinófilos
Colitis eosinofílica primaria (colitis alérgica de la infancia)
Secundarias
Enfermedades eosinofílicas: gastroenteritis eosinofílica, síndrome hipereosinofílico
Enfermedades no eosinofílicas: enfermedad celíaca, enfermedades del tejido conectivo (esclerodermia), yatrógena, infestaciones, enfermedad inflamatoria intestinal, vasculitis (síndrome de Churg-Strauss).

Modificada de Rothenberg[4].

Eosinófilos y enfermedad digestiva

La infiltración del esófago por eosinófilos se ha considerado clásicamente un marcador histológico de enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE)[21,22]. También se ha descrito su presencia en otras entidades (tabla 1). La gastroenteritis eosinofílica se presenta con marcada infiltración de la mucosa gastrointestinal por eosinófilos[23], que afectan a las distintas capas, y se han descrito 3 categorías o formas clínicas en función de su extensión[24]: forma mucosa, forma muscular y forma subserosa. Se trata de una enfermedad inmunoalérgica predominantemente infantil, que afecta de forma casi constante a la mucosa gástrica y duodenal, y cursa con manifestaciones de enteropatía. Hasta el 50% de los pacientes presenta infiltración eosinófila del esófago.

Al final de la década de los años setenta del siglo XX comenzaron a describirse casos de pacientes pediátricos con disfagia habitual tanto a sólidos como a líquidos y frecuentes impactaciones de alimentos en el esófago, pérdida de peso y alergia a diferentes alimentos, cuyos síntomas no mejoraban con los tratamientos habituales. Estos pacientes, que mostraban intensa infiltración de la mucosa del esófago por eosinófilos, reaparecían años después en las consultas de adultos con idénticos síntomas. En un principio se consideró que presentaban una forma extensa de gastroenteritis eosinofílica con afectación esofágica añadida, no diagnosticada en su momento[25], aunque no se demostraba eosinofilia extraesofágica. En 1981 se propuso la diferencia efectiva entre las 2 enfermedades[26] y se utilizó por vez primera el término de esofagitis alérgica. La consideración de la EE como un síndrome clinicopatológico propio se debe a Attwood et al[27], quienes describieron en 1993 a una serie de pacientes jóvenes con características clinicopatológicas distintivas.

Epidemiología de la esofagitis eosinofílica

Hasta la fecha, cerca de 150 artículos han documentado diferentes casos de EE (el 75% de ellos en los últimos 5 años), con más frecuencia en pacientes pediátricos, por lo que inicialmente se consideró un trastorno propio de la infancia. En los últimos años predominan los casos diagnosticados en adultos procedentes de países industrializados de

los distintos continentes[28], lo que lleva a advertir que la EE es una enfermedad emergente[29,30], paralelamente a otros tipos de manifestaciones atópicas. Straumann et al[31-33] estimaron, a partir de su serie de pacientes suizos adultos estudiados durante 16 años, una incidencia anual de 1,438 casos/100.000 habitantes, con un incremento de nuevos diagnósticos en los últimos años y una prevalencia de 23 casos/100.000 habitantes. Noel et al[34], que estudiaron la EE pediátrica en una región de Ohio (EE.UU.), estimaron una incidencia anual de 10 casos/100.000 habitantes y una prevalencia de 43 casos/100.000 habitantes a finales del año 2003. En el hospital La Paz de Madrid calculamos una incidencia media anual de 1,8 casos/100.000 habitantes y una prevalencia acumulada para la EE de 7,2 casos/100.000 habitantes a finales de 2005 (datos no publicados), cifra inferior a la aportada por otros autores, que responde a que nuestros registros de casos de EE, a diferencia de los de aquéllos, sólo abarcan un corto período de 4 años. Estos datos indican que la incidencia de EE en los países industrializados pudiera ser, al menos, tan alta como la de otras entidades inflamatorias del tubo digestivo bien reconocidas, como la enfermedad de Crohn (cuya incidencia en EE.UU. oscila entre 3,6 y 8,8 casos anuales/100.000 habitantes[35,36]). Además, es previsible que en los próximos años los casos diagnosticados sigan creciendo. Un 65% de los casos de EE se diagnostican en la infancia[30]; en adultos, las series más amplias consideran edades medias entre 34 y 42 años[33,37-39], con una ligera tendencia a su aumento en los últimos años. En todas las edades la enfermedad afecta mayoritariamente a varones[40], que presentan en una altísima proporción (más del 80%) antecedentes personales y/o familiares de atopia.

Fisiopatología de la esofagitis eosinofílica

Capacidad inmunológica del epitelio esofágico humano

En condiciones normales el epitelio esofágico humano contiene, aunque en mucha menor densidad que otros segmentos del tubo digestivo, todos los tipos celulares necesarios para el desarrollo de respuestas inmunoalérgicas locales, esto es, células procesadoras y presentadoras de antígenos de Langerhans, linfocitos y células efectoras finales[41,42]. Las células dendríticas de Langerhans derivan de la médula ósea[43] y se localizan en todos los epitelios escamosos, incluido el esofágico[44,45]. Ontogénicamente cercanas a las células dendríticas linfoides, participan en la presentación de antígenos que atrapan en la piel y las mucosas, a la vez que los internalizan, digieren y transportan a los ganglios linfáticos[46]. Expresan un pequeño fragmento del antígeno sobre su superficie y lo presentan a los linfocitos T en conjunción con el MHC tipo HLA-DR[47] e Ia[48], y participan en respuestas celulares T específicas de antígeno. En el esófago las células de Langerhans poseen la misma estructura que en la epidermis, y asientan sobre el área suprabasal y a lo largo de las papilas de la lámina propia. Su densidad se mantiene estable incluso en condiciones patológicas[41]. Del mismo modo, el esófago contiene un pequeño número de linfocitos T, mayoritariamente $CD8^+$, al igual que en el resto de la mucosa intestinal[49], cuya densidad aumenta en caso de RGE[50] y especialmente en la EE, manteniendo la proporción $CD4^+/CD8^+$[41,51]. Estos linfocitos T se localizan, paralelamente a las células de Langerhans, en las zonas más profundas del epitelio y crean un gradiente de densidad celular según se aproximan al estrato basal, lo que permitiría el establecimiento de relaciones anatómicas y funcionales entre ambos tipos celulares que se traducirían en el proceso de presentación de antígenos restringido por el MHC. La lámina propia del esófago contiene en condiciones normales unos pequeños agregados de linfocitos B, pero el epitelio esofágico es claramente deficitario en estas células[42]. Sin embargo, en el epitelio de los pacientes con EE puede observarse un número variable de células plasmáticas productoras de inmunoglobulina E (IgE), que serían la causa de su secreción in situ, con importante participación en las respuestas inmunoalérgicas y en la fisiopatología de la EE.

Las células efectoras finales del mecanismo inmunopatológico de la EE son los propios eosinófilos, pero también los mastocitos o células cebadas presentes en el epitelio del esófago[41,52], que, una vez activados por distintos estímulos, especialmente por la IgE, liberan el contenido de sus gránulos al espacio extracelular.

Estímulos para la selección de eosinófilos al esófago

Los estudios sobre selección eosinofílica tisular en el pulmón han mostrado una función integral para la IL-5[53], que es un importante factor para la proliferación, diferenciación, supervivencia y activación no sólo de los eosinófilos, sino también de los linfocitos T cooperadores y de los mastocitos en las reacciones alérgicas crónicas. La IL-5 participa claramente en la fisiopatología del asma alérgica[54] y en la remodelación fibrosa debida a la inflamación crónica bronquial[55] y cutánea[56]. Modelos animales de EE confirman la función de la IL-5 en la infiltración eosinofílica esofágica[4,12,57], y el epitelio de niños con EE presenta una sobreexpresión media de IL-5 en comparación con el de pacientes sanos[58]. Estos hallazgos inducen a pensar en la existencia de una respuesta inmunológica de tipo T *helper* (Th) 2[59] en la patogenia de la EE. La IL-3 y el factor estimulante de colonias granulocíticas y macrocíticas también se han implicado directamente en la proliferación y acumulación de eosinófilos en respuesta a alérgenos[4,7]. Además, los eosinófilos tisulares y los activados son capaces de producir estas citocinas, especialmente el factor estimulante de colonias granulocíticas y macrocíticas, 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; se dispone de modelos animales que apoyan este hecho[60].

Las eotaxinas son una subfamilia de quimiocinas (comprende 3 moléculas denominadas eotaxina-1, 2 y 3), potentes quimioatrayentes específicos para los eosinófilos a través del receptor de quimiocinas (CCR) 3[61]. La eotaxina-1 (CCL11) se expresa de forma ubicua en el tubo digestivo[62-64] y es esencial para el reclutamiento de eosinófilos con un efecto específico de tejido[65]. Valores elevados de eotaxina-1 se asocian a enfermedades inflamatorias del aparato respiratorio humano y se relacionan con la gravedad clínica del proceso[66-68]. Estudios recientes han centrado el interés sobre la eotaxina-3 (CCL26) y su papel preponderante en la fisiopatología de la EE en humanos, al estar su gen intensamente inducido en pacientes con EE respecto a individuos sanos[69]. RANTES *(regulated upon activation, normal T-cells expressed and secreted chemokine)* es otra quimiocina proinflamatoria, que aparece ligeramente incrementada en la EE murina respecto a epitelios controles[62,64], pero este dato no se ha corroborado en humanos[58].

Las respuestas de tipo Th2 están mediadas fundamentalmente por linfocitos Th $CD4^+$[1], pero el infiltrado inflamatorio predominante en la EE es $CD8^+$[41,51], linfocitos clásicamente considerados secretores de citocinas de perfil Th1[49], entre ellas el factor de necrosis tumoral alfa y el interferón gamma, cuya expresión se ha hallado elevada, respectivamente,

en adultos y en niños con EE[58,59], lo que invita a pensar en la posibilidad de que esta cascada inflamatoria también participe en la patogenia de la enfermedad.

Origen de las alteraciones morfológicas y funcionales en la esofagitis eosinofílica

La activación de los eosinófilos y la desgranulación de sus proteínas citoplásmicas dañan directamente el epitelio de la mucosa[70] esofágica, que mostrará aumento de los espacios intercelulares[71] y edema intersticial. La función de los eosinófilos es la destrucción de los antígenos agresores locales que han iniciado la respuesta inmunoalérgica en contacto con la luz del órgano, razón por la que se disponen topográficamente en un gradiente de densidad celular, de modo que son más abundantes en la superficie del epitelio, que se desprende en láminas por la coalescencia de microabscesos constituidos por eosinófilos[32,72]. Los cambios proliferativos epiteliales[71] representan la respuesta de reparación tisular[73]. No está claro el posible efecto profibrógeno de los eosinófilos mediado por el factor transformador del crecimiento alfa/beta[12] sobre la fisiopatología de la EE, aunque la inflamación crónicamente mantenida podría determinar aposición de colágeno y fibrosis subepitelial en el esófago[33], de un modo análogo a como se ha demostrado que ocurre la remodelación bronquial en el asma, lo que conduciría a cambios irreversibles en la estructura y función esofágicas que hasta la fecha no se han demostrado.
Las sustancias contenidas en los gránulos de los eosinófilos y de los mastocitos actúan sobre los componentes neuromusculares de la pared del órgano. Así, la proteína mayor básica del eosinófilo es un potente agonista de los receptores de la acetilcolina de tipo M_2[74], los cuales gobiernan la función del músculo liso gastrointestinal, que constituye los 2 tercios distales de la pared muscular esofágica. Su acción, junto con la del leucotrieno C_4 de los mastocitos, induce una fuerte contracción del órgano, que puede observarse mediante estudios manométricos[75,76]. La histamina y el resto de mediadores de estas células alteran la estabilidad de la membrana neuronal de los plexos mientéricos[77]. El resultado de esta cascada de acontecimientos es una grave alteración de la capacidad motora del esófago. La combinación de las lesiones en la mucosa del órgano y del efecto del trastorno neuromuscular en el calibre del esófago es el origen del amplio espectro de hallazgos endosópicos que caracterizan a la EE.

Aspectos clínicos de la esofagitis eosinofílica

Sintomatología

La larga evolución de los síntomas antes del diagnóstico indicaría que la EE en adultos es una enfermedad crónica a la vez que largamente indolente. La disfagia crónica y los ataques agudos de disfagia de duración variable son comunes en estos pacientes. La impactación de bolos alimentarios en el esófago es la manifestación más frecuente que conduce al diagnóstico en pacientes adultos[39]; puede ser transitoria y autolimitada o requerir a menudo resolución endoscópica. En otras ocasiones los pacientes presentan manifestaciones semejantes al RGE, vómitos o dolor torácico. Se observan diferencias en la presentación clínica de la EE entre niños y adultos[30,78-80] (tabla 2), en probable relación con el tiempo de evolución de la enfermedad y las fases evolutivas del trastorno manométrico de la EE. No parece que la remodelación fibrosa del órgano tenga relevancia clínica, ya que el tiempo necesario para que un paciente con RGE patológico desarrolle estenosis cicatriciales esofágicas sintomáticas es presumiblemente mayor que el que los jóvenes pacientes con EE llevan presentando la inflamación crónica esofágica. Por otro lado, los pacientes muestran mejoría clínica[51,81] y manométrica con los tratamientos antiinflamatorios[75,76].

TABLA 2

Síntomas asociados con la esofagitis eosinofílica

Adultos
Disfagia
Impactación de alimento
Vómitos, emesis
Dolor torácico
Niños
Disfagia
Impactación de alimento
Vómitos, emesis, regurgitación
Dolor torácico
Náuseas
Pirosis
Hipersalivación
Comportamiento alimentario aversivo, retraso del crecimiento
Dolor abdominal epigástrico
Síntomas respiratorios: tos, estridor, sinusitis, obstrucción al flujo aéreo, neumonía

Fuente: Fox et al[30].

Hallazgos endoscópicos

La EE es una enfermedad polimorfa desde el punto de vista endoscópico. Las alteraciones en la exploración pueden clasificarse atendiendo a 2 aspectos:
1. Por un lado, las alteraciones en el calibre de la luz esofágica. Se manifiestan por la existencia de estenosis regulares y concéntricas que impiden el avance del endoscopio, o por la presencia de anillos segmentarios a lo largo de todo el órgano[29]. No es infrecuente que los pacientes presente un esófago de calibre normal, con independencia de las alteraciones en la mucosa y de la existencia de impactaciones alimentarias o de disfagia.
2. Por otro lado, alteraciones en el patrón mucoso esofágico, en forma de mucosa irregular con elevaciones papulares, surcos lineales longitudinales (la denominada «corrugación» esofágica)[37], mucosa de aspecto ondulado o formaciones blanquecinas milimétricas[72] que semejan candidiasis, pero que la biopsia tipifica como microabscesos mucosos formados por eosinófilos[32]. También se ha descrito pérdida del patrón vascular normal de la mucosa[32]. Un último tipo de lesiones son los desgarros y las dilaceraciones en la mucosa como consecuencia de los esfuerzos del paciente para provocarse el vómito y liberarse así del alimento impactado.

Trastornos motores en la esofagitis eosinofílica

Hay evidencias de que la infiltración del aparato digestivo por eosinófilos se asocia a trastornos como pérdida de peso y dismotilidad gástrica[82], que proceden tanto de modelos animales[65] como de observaciones en humanos[83-85]. Los estudios microscópicos en las enfermedades gastrointestinales asociadas a eosinófilos muestran cambios ultraestructurales en los mismos indicadores de desgranulación de su contenido[86], como la proteína mayor básica, cuya acción sobre los receptores M_2 de la acetilcolina aumenta la reactividad del músculo liso y da lugar a hipercontractilidad, detectable mediante estudios manométricos[75]. Se observan 2 patrones motores en el cuerpo esofágico de pacientes con EE: por un lado, trastornos espásticos o hipercinéticos, que predominan en las formas infantiles y que podrían representar una fase inicial en la evolución clínica, en la que todavía se conserva la función peristáltica del órgano; por

otro, registros caracterizados por peristalsis muy deficientes y ondas simultáneas de baja amplitud, que podrían corresponder a formas clínicas evolucionadas que suponen un fallo de la capacidad dinámica del músculo liso esofágico tras una primera fase hipercinética.

Aspectos alergológicos de la esofagitis eosinofílica

La EE puede considerarse una forma de alergia del tubo digestivo condicionada por la pérdida de la tolerancia inmunológica frente a antígenos no patógenos frente a los que el paciente se encuentra sensibilizado. Se dispone de pruebas que indican que esta sensibilización no se produce exclusivamente a través de la propia mucosa esofágica. Además de un modelo experimental murino que desarrolla EE tras la exposición antigénica en las vías aéreas superiores[57], más del 80% de los pacientes afectados presenta múltiples sensibilizaciones ambientales. También se ha comunicado la evolución paralela del infiltrado eosinofílico esofágico con la exposición ambiental a pólenes[87,88]. Por otro lado, se ha demostrado desarrollo de EE en ratones sensibilizados por vía epicutánea a través de un mecanismo dependiente de la IL-5[89]. Las pruebas diagnósticas basadas en la detección de IgE específica frente a alimentos e inhalantes demuestran múltiples sensibilizaciones en los pacientes con EE[90]. Sin embargo, la exclusión de los alimentos identificados como sospechosos no logra el control de la enfermedad, por lo que la inmunidad celular también participa en la fisiopatología de la EE. El estudio de las enfermedades atópicas condicionadas por trastornos de la inmunidad celular ofrece mayores complicaciones que el de las manifestaciones de hipersensibilidad de tipo humoral. Los métodos de estudio de aquéllas (pruebas epicutáneas o *patch test*) se han aplicado a la dermatitis atópica (trastorno de etología mixta mediado o no por IgE)[91,92] y, muy recientemente, a la EE[93], con resultados poco concluyentes, en tanto que la eliminación de los alimentos a los que se demostraba sensibilización mediante pruebas de punción y/o epicutáneas era tan amplia que suponía un verdadero riesgo de desnutrición[94], aunque conseguía el control de la inflamación esofágica en una buena proporción de casos.
La identificación de los antígenos causales es fundamental para el tratamiento de la EE[95]. Los antígenos con los que se puede ensayar normalmente son múltiples, y para ellos no siempre se dispone de presentaciones comerciales estandarizadas. Además del control de la exposición antigénica a alimentos o a inhalantes, para un buen control de la EE será necesario controlar óptimamente todas las manifestaciones atópicas que presente el paciente. La EE no representa necesariamente una enfermedad local restringida al esófago, sino que la eosinofilia sanguínea de muchos pacientes puede responder a una estimulación de la médula ósea y a la inflamación en otros órganos (como asma bronquial, rinoconjuntivitis o dermatitis atópica), e implica que lo que ocurre en el esófago forma parte de una enfermedad alérgica sistémica y constituye una expresión clínica más dentro de la constitución alérgica general de estos pacientes[29,96].

Tratamiento de la esofagitis eosinofílica

Entre las estrategias terapéuticas ensayadas en la EE se cuentan las de tipo dietético, las endoscópicas y las basadas en el empleo de fármacos. No hay estudios comparativos entre ellas ni con placebo que muestren su eficacia real ni sus resultados a largo plazo. De todos modos, el tratamiento a ensayar en estos pacientes debe basarse en 2 principios: la eficacia demostrada para la resolución del infiltrado eosinofílico (y sus síntomas derivados), y la seguridad en cuanto a su inocuidad y ausencia de efectos adversos considerables, siendo recomendable un manejo individualizado del paciente.

Tratamientos basados en el control de la exposición a alérgenos

Kelly et al[97] fueron los primeros en demostrar el papel etiológico de ciertos componentes de la dieta en el desarrollo de la EE, al conseguir una mejoría clínica e histológica en un grupo de 10 niños tras alimentación exclusiva con una dieta elemental, datos corroborados por Markowitz et al[98] en una serie más amplia de niños con EE, aunque la gran mayoría precisó la administración del preparado dietético por sonda nasogástrica, dato indicativo de la dificultad para llevar a la práctica estos tratamientos y de la nula consideración que debe prestarse a las dietas elementales en el control a largo plazo de una enfermedad crónica como la EE. Este hecho no impide intentar la identificación de los agentes etiológicos (alimentos y/o inhalantes ambientales) que desencadenan la reacción alérgica esofágica, ya que su exclusión de la dieta o el control de la exposición a éstos abortaría los fenómenos inmunológicos y celulares que conducen a la infiltración de mucosa esofágica, siendo éste el tratamiento de máxima seguridad.

Tratamiento farmacológico

El manejo farmacológico de la EE ha sido un aspecto controvertido por distintas razones: *a)* no hay tratamientos farmacológicos específicamente aprobados para la EE; *b)* el curso crónico de la enfermedad desaconseja la administración a largo plazo de fármacos (como los glucocorticoides de acción sistémica y tal vez el cromoglicato disódico) que, pese a su eficacia, poseen potenciales efectos adversos; *c)* carecemos de datos concluyentes sobre el pronóstico a largo plazo de la EE y sus posibles complicaciones que permitan asumir el riesgo de tratamientos de acción sistémica prolongados, y *d)* no se ha demostrado que los tratamientos permitan modificar el curso de la enfermedad a largo plazo o la aparición de complicaciones (como estenosis esofágicas fibrosas).
Seguidamente repasaremos de forma breve los fármacos empleados en el tratamiento de la EE:

1. Glucocorticoides sistémicos (prednisona y metilprednisolona). Debido a su capacidad para reducir la síntesis y secreción de citocinas con conocidas capacidades proeosinofílicas, en 1998 Liacouras et al[99] emplearon la metilprednisolona (1,5 mg/kg/día durante 4 semanas, con posterior pauta descendente) eficazmente en una serie de 20 niños con EE, con mejoría de la clínica y restauración de la histología de la mucosa esofágica, aunque en los 12 meses siguientes 9 de los pacientes presentaron recurrencia. Bory et al[100] emplearon dosis de 0,5 mg/kg/día durante un período de 6 meses en un adulto, con una eficacia similar[100].
2. Glucocorticoides tópicos (beclometasona y propionato de fluticasona). Desde la primera descripción de su empleo en la EE[52] han demostrado, tanto en niños[51,81] como en adultos[38,40,41,76,101,102], una eficacia terapéutica comparable a la de los glucocorticoides sistémicos, con la disminución de los efectos adversos. Se administran mediante un sistema de inhalación sin cámara espaciadora, aplicando el fármaco sobre la lengua y deglutiéndolo posteriormente sin inhalarlo. Las dosis empleadas oscilan entre 176 µmg/día en niños de hasta 4 años y 1.000 µmg/día en adultos, durante períodos de 6-12 semanas. El propionato de fluticasona presenta por

vía inhalatoria una baja biodisponibilidad sistémica[103], que por vía gastrointestinal es despreciable (menor del 1%), a la vez que posee un fenómeno de primer paso hepático cercano al 99%. En la mucosa esofágica resulta inabsorbible y la molécula es inestable en medio ácido, lo que le conferiría una extraordinaria seguridad en el tratamiento tópico de la EE, por lo que actualmente es la opción terapéutica más empleada en el tratamiento de la intensa inflamación eosinofílica local junto a la escasa o nula respuesta eosinofílica sistémica que muestran los pacientes con EE. Sin embargo, no disponemos de datos sobre la seguridad del tratamiento prolongado de la EE con propionato de fluticasona y, aunque su perfil farmacocinético parece óptimo, debería emplearse con precaución en usos crónicos; asimismo, parece recomendable instaurar el tratamiento ante pacientes sintomáticos mientras se completan los estudios alergológicos que permitan identificar y excluir los alérgenos determinantes del cuadro. En pacientes con recaída clínica puede considerarse la administración intermitente del fármaco durante períodos breves. Recientemente se ha comunicado la eficacia de una solución viscosa de budesonida (500 µmg/12 h durante 3 meses) en el tratamiento de 2 niños con esta enfermedad[104], modo de administración más sencillo y útil en pacientes que no se adaptan a la administración mediante sistemas de aerosol.

3. Sustancias estabilizadoras de los mastocitos (cromoglicato disódico y nedocromil). Se han ensayado con éxito en la gastroenteritis eosinofílica[105], en tanto que son resistentes a la acidez gástrica, pero no se dispone de experiencia suficiente con estos fármacos en la EE. Sobre el empleo de suplatast tosilato[106] o montelukast[107,108] sólo disponemos de comunicaciones aisladas que no demuestran totalmente su capacidad para normalizar la histología esofágica, por lo que no puede considerarse una verdadera opción terapéutica para la EE.

4. Nuevos fármacos en desarrollo (mepolizumab). Desde que se definió el papel central que desempeña la IL-5 en la eosinofilopoyesis, la maduración y el reclutamiento de leucocitos eosinófilos, se han empleado anticuerpos monoclonales humanizados que bloquean la acción de la IL-5 para tratar enfermedades hipereosinofílicas. Un anticuerpo monoclonal anti-IL-5 (SCH55700) demostró capacidad para normalizar el recuento sanguíneo y tisular de eosinófilos en un reducido grupo de pacientes con síndrome hipereosinofílico y gastroenteritis eosinofílica[109], sin bien éstos repuntaban sobre los recuentos basales, acompañados de exacerbación de la clínica tras la interrumpción del tratamiento. El mepolizumab se ha empleado con éxito en un varón de 18 años afectado de EE, en el que se logró una reducción significativa de los síntomas y de la eosinofilia esofágica[110], lo que abre nuevas vías para tratamientos futuros, aunque se precisa un mejor conocimiento de las bases inmunopatológicas de la enfermedad.

Tratamiento endoscópico

La impactación esofágica es la manifestación que más frecuentemente conduce al diagnóstico de EE y precisa resolución endoscópica urgente. La endoscopia permite, además, 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, bien durante el mismo acto endoscópico o de manera diferida. Diversos autores han recurrido a la dilatación hidroneumática de las estenosis en la EE, por analogía al tratamiento de las estenosis pépticas o tras causticación. Aunque conducen a un indudable e inmediato alivio sintomático, que habitualmente es transitorio[111], la dilatación endoscópica no actúa en el sustrato inflamatorio subyacente a la EE y ciertamente supone un riesgo inaceptable de desgarro y perforación del órgano, al no disponer éste de una pared fibrosa que contenga la presión del dilatador. Cuando en el estudio de un paciente con disfagia y estenosis esofágica se sospeche EE, debe considerarse la posibilidad de tratamiento tópico con glucocorticoides y abstenerse de realizar dilataciones endoscópicas hasta que se haya descartado la infiltración eosinofílica.

Conclusiones

La EE es una enfermedad emergente, que afecta generalmente a varones y se manifiesta como disfagia de curso crónico y frecuentes episodios de impactación alimentaria, sobre todo en pacientes jóvenes con frecuentes antecedentes alérgicos. Su incidencia aumenta en paralelo a la de otras manifestaciones atópicas en los países desarrollados, de tal modo que podría ser tan alta como la de la enfermedad de Crohn.

Es un trastorno de etiología inmunoalérgica, debido a la sensibilización antigénica a través de la vía digestiva, inhalatoria o epicutánea, lo que confiere a la EE un carácter de enfermedad sistémica con manifestaciones locales esofágicas. En su fisiopatología se reconoce una alteración mixta de la inmunidad celular, pero también de la humoral, que está mediada por linfocitos T ($CD4^+$ y especialmente $CD8^+$) y por IgE de producción intraepitelial. La IL-5 desempeña un papel central, por lo que la enfermedad representa una respuesta selectiva Th2, aunque puede reconocerse la posible participación Th1.

Los leucocitos eosinófilos y los mastocitos son las células efectoras finales de la enfermedad. Sus acciones en el epitelio y los componentes neuromusculares de la pared esofágica son el origen de los trastornos morfológicos y funcionales que caracterizan la EE.

Además de la identificación de los alérgenos causantes y el control de la exposición a éstos, el tratamiento de la EE incluye fármacos con acción antieosinofílica, como los glucocorticoides. Su administración tópica logra el control de los síntomas y la resolución tanto de las lesiones morfológicas como de los trastornos funcionales, con la disminución de los efectos adversos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cardona V, Guilarte M, Luengo O. Alergia a alimentos. Med Clin (Barc). 2006;126:424-30.
2. MacDonald TT, Pender SL. Lamina propria T cells. Chem Immunol. 1998;71:103-17.
3. MacDonal TT, Bajaj-Elliott M, Pender SL. T cells orchestrate intestinal mucosal shape and integrity. Immunol Today. 1999;20:505-10.
4. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders. J Allergy Clin Inmunol. 2004;113:11-28.
5. De Keyser F, Elewaut D, De Wever N, Bensbaho K, Cuvelier C. The gut associated addressins: linphocyte homing in the gut. Baillieres Clin Rheumatol. 1996;10:25-39.
6. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Inmunología celular y molecular. 2.ª ed. Madrid: Interamericana-McGraw-Hill; 1995.
7. Rothenberg ME, Mishra A, Brandt EB, Hogan SP. Gastrointestinal eosinophils in health and disease. Adv Immunol. 2001;78:291-328.
8. Butterworth AE. The eosinophil and its role in immunity to helminth infection. Curr Top Microbiol Immunol. 1997;77:127-68.
9. Butterworth AE. Cell-mediated damage to helminths. Adv Parasitol. 1984;23:143-235.
10. Weller PF, Lim K, Wan HC, Dvorak AM, Wong DT, Cruikshank WW, et al. Role of the eosinophil in allergic reactions. Eur Respir J. 1996; 22:109S-115S.
11. Adamko DJ, Odemuyiwa SO, Vethanayagan D, Moqbel R. The rise of the phoenix: the expanding role of the eosinophil in health and disease. Allergy. 2005;60:13-22.

12. Rothenberg ME, Mishra A, Brandt EB, Hogan SP. Gastroeintestinal eosinophils. Inmunol Rev. 2001;179:139-55.
13. Lucey DR, Nicholson WA, Weller PF. Mature human eosinophils have the capacity to express HLA-DR. Proc Natl Acad Sci USA. 1989;86:1348-51.
14. Ohkawara Y, Lim KG, Xing Z, Glibetic M, Nakano K, Dolovich J, et al. CD40 expression by human peripheral blood eosinophils. J Clin Invest. 1996;97:1761-76.
15. Woerly G, Roger N, Loiseau S, Dombrowicz D, Capron A, Capron M. Expression of CD28 and CD86 by human eosinophils and role in the secretion of type 1 cytokines (interleukin 2 and interferon gamma) by immunoglobulin A complexes. J Exp Med. 1990;190:487-96.
16. Kita H. The eosinophil: a citokine producing cell? J Allergy Clin Immunol. 1996;97:889-92.
17. Kita H, Adolphson CR, Gleich GJ. Biology of eosinophils. En: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, editors. Allergy. Principles and practise. 6_{th} ed. Philadelphia: Mosby; 2003. p. 305-32.
18. 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.
19. Furuta GT, Ackerman SJ, Wershil BK. The role of the eosinophil in gastrointestinal diseases. Curr Opin Gastroenterol. 1995;11:541-7.
20. Yamazaki K, Murray JA, Arora AS, Alexander JA, Smyrk TC, Butterfield JH, et al. Allergen-specific in vitro cytokine production in adult patients with eosinophilic esophagitis. Dig Dis Sci. 2006;51:1934-41.
21. Winter HS, Madara JL, Stafford RJ, Grand RJ, Quinlan JE, Goldman H. Intraepitelial eosinophils: a new diagnostic criterion for reflux esophagitis. Gastroenterology. 1982;83:818-23.
22. Brown LF, Goldman H, Antonioli DA. Intraepitelial eosinophils in endoscopic biopsies of adults with reflux esophagitis. Am J Surg Pathol. 1984;8:899-905.
23. Waldmann TA, Wochner RD, Laster L, Gordon RS Jr. Allergic gastroenteropathy. A cause of excesive gastrointestinal protein loss. N Engl J Med. 1967;276:762-9.
24. Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, Jeffries GH. Eosinophilic gastroenteritis. Medicine (Baltimore). 1970;49:299-319.
25. Dobbins JW. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involment. Gastroenterology. 1977;72:1312.
26. Picus D, Frank P. Eosinophilic esophagitis. AJR Am J Roentgenol. 1981; 136:1001-3.
27. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. Dig Dis Sci. 1993;38:109-16.
28. Spergel J, Rothenberg ME, Fogg M. Eliminating eosinophilic esophagitis. Clin Inmunol. 2005;115:131-2.
29. 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.
30. Fox VL, Nurko S, Furuta GT. Eosinophilic esophagitis: it's not just kid's stuff. Gastrointest Endosc. 2002;56:260-70.
31. Straumann A, Beglinger C. Eosinophilic esophagitis: the endoscopist's enigma. Gastrointest Endosc. 2006;63:13-5.
32. Straumann A, Spichtin HP, Bucher KA, Heer P, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: red on microscopy, white on endoscopy. Digestion. 2004;70:109-16.
33. 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.
34. Noel RJ, Putman PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. N Engl J Med. 2004;26:940-1.
35. Kurata JH, Kantor-Fish S, Frankl H, Godby P, Vadheim CM. Crohn's disease among ethnic groups in a large health maintenance organization. Gastroenterology. 1992;102:1940-8.
36. Nunes GC, Ahlquist RE Jr. Increasing incidence of Crohn's disease. Am J Surg. 1983;145:578-81.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Lucendo Villarín AJ, Carrión Alonso G, Navarro Sánchez M, Martín Chávarri S, Gómez Senent S, Castillo Grau P, et al. Esofagitis eosinofílica, causa emergente de disfagia. Presentación de 9 casos. Rev Esp Enf Dig. 2005;97:229-39.
41. 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.
42. Lucendo AJ, Navarro M, Comas C, Letrán A, Pascual Turrión JM, Burgos, et al. Capacidad inmunológica del epitelio esofágico humano: estudio inmunofenotípico mediante estereología aplicado a la esofagitis eosinofílica [resumen]. Gastroenterol Hepatol. 2006;29:162.
43. Katz SI, Tamaki K, Sachs DH. Epitelial Langerhans cells originating in bone marrow. Nature. 1979;282:324-6.
44. Al Yassin TM, Toner PG. Langerhans cells in the human oesophagus. J Anat. 1976;122:435-45.
45. Geboes K, De Wolf-Peeters C, Rutgeerts P, Janssens J, Vantrappen G, Desmet V. Lymphocytes and Langerhans cells in the human oesophageal epithelium. Virchows Arch A Pathol Anat. 1983;401:45-55.
46. Teunissen MBM. Dynamic nature and function of epidermal Langerhans cells in vivo and in vitro: a review, with emphasis on human Langerhans cells. Histochem J. 1992;24:697-716.
47. Sontheimer RD, Stastny P, Núñez G. HLA-D region expression by human epidermal Langerhans cells. J Invest Dermatol. 1986;87:707-10.
48. Rowden G. Expression of la antigen on Langerhans cells in mice, guinea pig and man. J Invest Dermatol. 1980;75:22-31.
49. Romagnani S, Parronchi O, D'Elios MM, Romagnani P, Annunciato F, Piccinni MP, et al. An update on human Th1 and Th2 cells. Int Arch Allergy Immunol. 1997;113:153-6.
50. Wang HH, Mangano MM, Antonioli A. Evaluation of T-lynfocites in esophageal mucosal biopsies. Mod Pathol. 1994;7:55-8.
51. Teitelbaum J, Fox V, Twarog F, Nurko S, Antonioli D, Badizadegan K, et al. Eosinophilic esophagitis in children: inmunopathological analysis and response to fluticasone propionate. Gastroenterology. 2002;122: 1216-25.
52. Faubion WA, Perrault J, Burgart LJ, Zein NN, Clawson M, Furuta GT. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1998;27:90-3.
53. Gleich GJ, Kita H. Bronchial astma: lessions from murine models. Proc Natl Acad Sci USA. 1997;94:2101-2.
54. 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 Clin Invest. 1999;104;301-8.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. Rothenberg M, Luster AD, Leder P. Murine eotaxina: an eosinophil chemoattractant inducible in endothelial cells and in interleukin 4-induced tumor supression. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;92:8960-4.
64. 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.
65. 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.
66. García-Zepeda EA, Rothenmberg ME, Ownbey RT, Celestin J, Leder P, Luster AD. Human eotaxin is a specific chemoattractant for eosinophils cells and provides a new mechanism to explain tissue eosinophilia. Nature Med. 1996;2:449-56.
67. Lamkhioued B, Renzi PM, Abi-Younes S, García-Zepada EA, Allakhverdi Z, Ghaffar O, 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.
68. Ying S, Meng Q, Zeibecoglou K, Robinson DS, Macfarlane A, Humbert M, 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.
69. 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.

70. Furuta GT, Nieuwenhuis EE, Karhausen J, Gleich G, Blumberg RS, Lee JJ, et al. Eosinophils alter colonic epithelial barrier function: role for major basic protein. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2005; 289:G890-G7.
71. 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.
72. 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.
73. Parfitt JR, Gregor JC, Suskin NG, Jawa HA, Driman DK. Eosinophilc esophagitis in adults: distinguishing features from gastroesophageal reflux disease: a study of 41 patients. Mod Pathol. 2006;19:90-6.
74. Gundel RH, Letts LG, Gleich GJ. Human eosinophil major basic protein induces airway constriction and airway hiperresponsiveness in primates. J Clin Invest. 1991;87:1470-3.
75. Lucendo AJ. Motor disturbances participate in the pathogenesis of eosinophilic oesophagistis, beyond the fibrous remodelling of the oesophagus. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24:1264-7.
76. 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.
77. 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.
78. Gonsalves N, Kagalwalla A, Kagalwalla A, Hess T, Li BU, Hirano I. Distinct features in the clinical presentations of eosinophilic esophagitis in children and adults [resumen]. Gastroenterology. 2005;128 Suppl 2:A-7.
79. Dauer EH, Freese DK, El-Youssef M, Thompson DM. Clinical characteristics of eosinophilic esophagitis in children. Ear Nose Throat J. 2005;114:827-33.
80. Gupta SP, Kirse DJ, Rostma GN, Belafsky PC. Eosinophilic esophagitis. Ear Nose Throat J. 2005;84:632-3.
81. 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.
82. Sampson HA. Food allergy. JAMA. 1997;278:1888-94.
83. Dvorak AM, Onderdonk AB, McLeod RS, Monahan-Earley RA, Antonioli DA, Cullen J, et al. Ultraestructural indentification of exocytosis of granules from human gut eosinophils in vivo. Int Arch Allergy Immunol. 1993;102:33-45.
84. 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.
85. Attwood SE. Eosinophilis and gut dysmotility. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005;17:891-2.
86. 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;59:1175-80.
87. Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Inmunol. 2003;112:796-7.
88. Onbasi K, Sin AZ, Doganavsalgil B, Onder GF, Bor S, Sebik F. Eosinophil infiltration of the esophageal mucosa in patients with pollen allergy during the season. Clin Exp Allergy. 2005;35:1423-31.
89. Akei HS, Mishra A, Blanchard C, Rothenberg ME. Epicutaneous antigen exposure primes for experimental eosinophilic esophagitis in mice. Gastroenterology. 2005;129:985-94.
90. 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 Inmunol. 2002;109:363-8.
91. Sampson HA. Update in food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2004; 113:813-9.
92. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. Lancet. 2003;361:151-60.
93. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific elimination diet directed by a combination of skin prick and patch test. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;95:336-43.
94. Assa´ad A. Detection of causative foods by skin prick and atopy patch test in patients with eosinophilic esophagitis: things are not what they seem. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;95:309-11.
95. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3:1198-206.
96. Bishop WP, Haber BA, Lichtman SN, Shneider BL. Learning more about eosinophilic esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002; 35:711-2.
97. 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.
98. 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.
99. Liacouras CA, Wenner WJ, Brown K, Ruchelli E. Primary eosinophilic esophagitis in children:successful tratment with oral corticosteroids. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1998;26:380-5.
100. Bory F, Vázquez E, Forcada P, Viver JM, Andreu M. Esofagitis eosinofílica como causa de disfagia de 10 años de evolución. Gastroenterol Hepatol. 1998;21:287-8.
101. Perrault J, Arora AS, Clawson ML, Smyrk TC. Treatment of eosinophilic esophagitis with steoid lavage in adult patients [resumen]. Am J Gastroenterol. 2001;96:S31.
102. Martín-Muñoz MF, Lucendo AJ, Navarro M, Letrán A, Martín-Chávarri S, Burgos E, et al. Food allergy and eosinophilic esophagitis: two cases studies. Digestion. 2006;74:49-54.
103. Whelan GJ, Blumer JL, Martin RJ, Szefler SJ. Fluticasone propionate plasma concentration and systemis effect: effect of delivery devide and duration of administration. J Allergy Clin Immunol. 2005;116:525-30.
104. Aceves SS, Dohil R, Newbury RO, Bastian JF. Topical viscous budesonide suspension for treatment of eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol. 2005;116:705-6.
105. Moots RJ, Prouse P, Gumpel JM. Near fatal eosinophilic gastroenteritis responded to oral sodium cromoglycate. Gut. 1988;29:1282-5.
106. 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 [carta]. J Allergy Clin Inmunol. 1999;104:506.
108. Attwood SE, Lewis CJ, Bronder CS, Morris CD, Armstrong GR, Whittam J. Eosinophilic esophagitis: a novel treatment using montelukast. Gut. 2003;52:181-5.
109. Kim YJ, Prussin C, Martin B, Law MA, Haverty TP, Nutman TB, et al. Rebound eosinophilia after treatment of hypereosinophilic syndrome and eosinophilic gastroenteritis with monoclonal anti-IL-5 antibody SCH55700. J Allergy Clin Inmunol. 2004;114:1449-55.
110. Garrett JK, Jameson SC, Thomson B, Collins MH, Wagoner LE, Freese DK, et al. Anti-interluekin-5 (mepolizumab) therapy for hipereosinophilic syndromes. J Allergy Clin Inmunol. 2003;113:115-9.
111. Zuber-Jerger I, Ratiu N, Kullman F. Long-lasting effect of endoscopic dilation of an esophageal stenosis due to eosinophilic esophagitis. J Gastrointestin Liver Dis. 2006;15:167-70.