

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE UNA SERIE DE 35 CASOS DE ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

M. San Juan-Acosta¹, M. Mora-Cabezas², Q. Arroyo-Martínez¹, A. García-Escudero², M. Rodríguez-Téllez¹

Servicio de Aparato Digestivo¹. Departamento de Anatomía Patológica². Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.

Resumen

Introducción: La esofagitis eosinofílica (EEO) es una entidad clínica caracterizada por una intensa infiltración eosinofílica en la mucosa esofágica, sin afectación de otros tramos del tubo en el adulto, que está despertando un creciente interés a nivel mundial. Se manifiesta con disfagia y episodios recurrentes de impactación alimentaria, asociada frecuentemente a fenómenos alérgicos de diferente naturaleza. Actualmente se desconoce cual es su situación epidemiológica y relevancia clínica en la Comunidad Andaluza.

Objetivo: Nuestro objetivo fue definir las características clínicas, analíticas, endoscópicas, anatomopatológicas y la respuesta al tratamiento en los pacientes diagnosticados de EEO en nuestro medio en los últimos 5 años.

Material y métodos: Período de estudio 2003-2008. Revisión retrospectiva de los datos clínicos, analíticos, endoscópicos, morfológicos y tratamiento recibido en una cohorte de 35 pacientes diagnosticados de EEO, por medio de la biopsia esofágica, en el Hospital Universitario Virgen Macarena.

Resultados: Se estudiaron 35 pacientes, 8 niños y 27 adultos, con una edad media de 30 años (6-77 años). El 88,5% de los pacientes (31/35) estaban diagnosticados antes de los 45 años. Los principales síntomas fueron disfagia en 20 pacientes (57%) e impactación del bolo alimenticio en 6 casos (17%). El 100 % de la serie presentó manifestaciones clínicas de tipo inmunoalérgico, el 97% de ellos además te-

nía eosinofilia periférica ($\geq 5\%$). En el 100% de los niños (8 pacientes), la hipersensibilidad alimentaria constituía la manifestación alérgica cardinal. No obstante, en el adulto sólo logramos conocer la manifestación alérgica por la anamnesis en 20 pacientes. De estos manifestaron 12 pacientes (45%) rinoconjuntivitis y 8 pacientes (30%) asma bronquial; en los 7 adultos restantes (25%) objetivamos la manifestación inmunoalérgica a través de pruebas de hipersensibilidad alimentaria. El 82% de las endoscopias presentaron hallazgos patológicos, en 14 casos (40%) esófago traquealizado, exudados blanquecinos (11%), en 4 pacientes anillos de Schatzki, en 4 pacientes cuerpos extraños y los 3 pacientes restantes estenosis de la luz esofágica. La infiltración eosinofílica en la biopsia esofágica mayor a 30 eosinófilos (Eos) por campo de gran aumento (cga) la encontramos en 24 pacientes (68%) y sólo en 3 pacientes (9%) ésta estaba en un rango de 15-20 Eos/cga. La respuesta al tratamiento durante el seguimiento de 4 meses con cada medicación fue, de mejoría en 4 pacientes (15%) tratados con corticoides sistémicos, 11 pacientes (41%) mejoría con corticoides inhalados, 10 pacientes (37%) que recibieron sólo corticoides inhalados y no mejoraron sino posteriormente con la combinación de corticoides inhalados e inhibidores de los receptores de los leukotrienos y 2 pacientes (7%) con fracaso cumpliendo tratamiento tanto con corticoides como con inhibidores de los receptores de los leukotrienos y que mejoraron con dilataciones esofágicas periódicas.

Conclusiones: Los casos diagnosticados de EEO están en aumento, probablemente por un mayor conocimiento de la entidad, lo que permite realizar una mejor caracterización de cuadros clínicos antes clasificados como reflujo gastroesofágico (RGE). Forma parte de la gama de diagnóstico diferencial de la disfagia particularmente en varones jóvenes con antecedentes de alergia, lo que sugiere un mecanismo inmunológico de base en su patogénesis. En la mayoría de los casos se asocia a eosinofilia periférica. La endoscopia con toma de biopsia esofágica es fundamental en su diagnóstico, aún en mucosa aparentemente sana, donde se debe encontrar

CORRESPONDENCIA

M. San Juan-Acosta
Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

sanjuan82@gmail.com

para la confirmación diagnóstica un recuento de eosinófilos superior a 15 Eos/cga. El tratamiento se inicia con dieta de eliminación, si no hay mejoría, corticoides inhalados, si no hay remisión descartar estenosis severa, e iniciar corticoides sistémicos y/o dilatación esofágica. Si no se evidencia una estenosis esofágica, puede plantearse un tratamiento con terapias experimentales, como los inhibidores de los receptores de leucotrienos.

Introducción

La esofagitis eosinofílica (EEO) es una enfermedad cada vez más reconocida en la población tanto pediátrica, como adulta¹. Desde el primer caso descrito por Landres y cols, en 1978, la EEO se ha tornado en un importante objeto de estudio a nivel mundial, habiéndose obtenido notables avances al respecto. Se caracteriza por infiltración de la pared esofágica por eosinófilos en ausencia de los mismos en otros tramos del tubo digestivo. Clínicamente se manifiesta por disfagia, e impactación alimentaria sin un factor obstructivo demostrable en la endoscopia digestiva alta. Se estima que hasta el 60% de los pacientes con EEO presenta más de un episodio semanal de disfagia^{2,3} y que en el adulto joven la mitad de las impactaciones alimentarias pueden ser debidas a esta enfermedad. Además existe asociación con otros síntomas digestivos altos como vómitos, regurgitaciones y dolor epigástrico, los cuales no responden al tratamiento con altas dosis de inhibidores de la bomba de protones. La EEO se presenta de forma particular en pacientes con antecedentes de fenómenos inmunológicos. Todas las series estudiadas coinciden en que entre el 80-90% de los pacientes presentan hallazgos en la endoscopia, si bien la mayoría son inespecíficos^{4,5} y ninguno se considera patognomónico de EEO. Desde el punto de vista histopatológico se define por la presencia de ≥ 15 Eos/cga y biopsias gástricas y duodenales normales. En su etiopatogenia se postula que la infiltración de la pared esofágica por leucocitos eosinófilos y su degranulación posterior en las capas musculares y nerviosas producirían las alteraciones motoras y estructurales observadas en la EEO.^{6,7}

Pese al incremento en su incidencia, no existen estudios descriptivos de EEO en Andalucía, que orienten a su situación en dicha región. Igualmente se desconoce la razón por la cual la prevalencia está aumentada. A partir de lo antes mencionado, surge la motivación del presente estudio para describir las características de la EEO en nuestro medio y sacar las posibles conclusiones de su auge.

Material y métodos

Nuestro objetivo fue estudiar retrospectivamente las características clínicas, endoscópicas, analíticas, histopatológicas y terapéuticas en 35 pacientes diagnosticados anatomopatológicamente de EEO (15 o más Eos/cga, aumento $\times 400$), en nuestro hospital, durante el período de 2003-2008. Se incluyeron en el estudio a pacientes tanto en edad pediátrica (8

casos), como en edad adulta (27 casos), cuya edad promedio fue 30 años (6-77 años). Todos los pacientes pediátricos eran varones. Los adultos, se distribuyeron por sexo en 5 mujeres y 22 hombres.

Los médicos patólogos realizaron un recuento del número de Eos/cga en el epitelio escamoso de las preparaciones histológicas de las biopsias esofágicas correspondientes a la serie de los 35 pacientes. Las muestras habían sido fijadas en formol tamponado al 10%, e incluidas en parafina según el procesamiento convencional, seguido de cortes de 4 micras y tinción con hematoxilina-eosina. Una vez confirmado el diagnóstico de EEO, se documentó por medio de las historias clínicas localizadas en el archivo del Hospital Universitario Virgen Macarena, la sintomatología, las manifestaciones inmunológicas, los niveles de eosinofilia periférica, los hallazgos endoscópicos y la respuesta al tratamiento en los 35 casos.

Se determinaron las manifestaciones inmunológicas en todos los niños por medio del prick-test, mientras que en los adultos se describió por la anamnesis en 20 pacientes y sólo por medio del prick-test en 7 casos. La eosinofilia periférica se determinó por el hemograma, considerándose anormal niveles superiores a 5%. Los hallazgos endoscópicos los obtuvimos por los informes de las endoscopias digestivas altas realizadas. La respuesta al tratamiento según la evolución clínica del paciente con corticoides sistémicos, y/o inhalados, inhibidores de los leucotrienos y/o dilataciones endoscópicas en un seguimiento con los distintos tratamientos en un período promedio de 4 meses.

Resultados

La serie de 35 casos estaba constituida por 8 niños y 27 adultos, con una edad media en la serie global de 30 años (6-77 años). El 88,5% de los pacientes (31/35) estaban diagnosticados antes de los 45 años de edad (**Figura 1**). Del total de la serie de 35 pacientes, sólo 5 casos eran mujeres, mientras que los 30 restantes, 8 niños y 22 adultos, eran varones.

Los principales síntomas en los adultos fueron: disfagia a sólidos en el 74% de los pacientes (20/27), pirosis en el 30% (8/27), y dolor torácico en el 7% de los casos (2/27). De los pacientes con disfagia, 6 presentaron impactación del bolo alimenticio que requirieron terapia endoscópica urgente. En los niños la principal manifestación clínica fue pirosis en el 62% de los casos (5/8), 2 con impactación del bolo alimenticio recurrente (25%) y 1 niño con rechazo a la comida con pérdida de peso (13%). En el 100% de los niños (8 pacientes), la hipersensibilidad alimentaria constituyó la manifestación alérgica prevalente. Además, 2 de ellos padecían también de asma alérgica. No obstante en el adulto logramos conocer la manifestación alérgica sólo por la anamnesis en 20 pacientes, manifestándose en 12 casos (45%) como rinoconjuntivitis y en 8 pacientes (30%) como asma bronquial estacional. En los 7 pacientes restantes (25%) objetivamos la manifestación inmunológica por medio del resultado reportado del prick-test. La

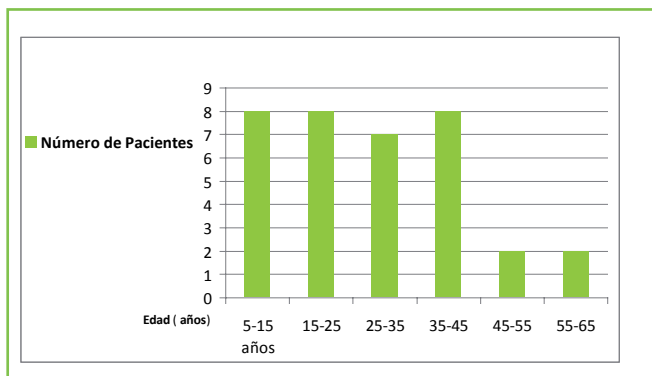


Figura 1

Distribución por edades de la esofagitis eosinofílica en la serie estudiada.

hipersensibilidad alimentaria a frutos secos, trigo y soja fue la más reportada, encontrándose en todos los niños estudiados, y en 7 pacientes adultos a los que se les realizó el prick-test, lo que constituye el 43% de la serie total (Figuras 2a y 2b).

El 82% de los pacientes presentaron alteraciones en la endoscopia digestiva alta. El hallazgo más frecuente fue la presencia de anillos circulares o esófago traquealizado en 14 pacientes (40%). También se describieron alteraciones de la mucosa en 4 pacientes (11%) en forma de exudados

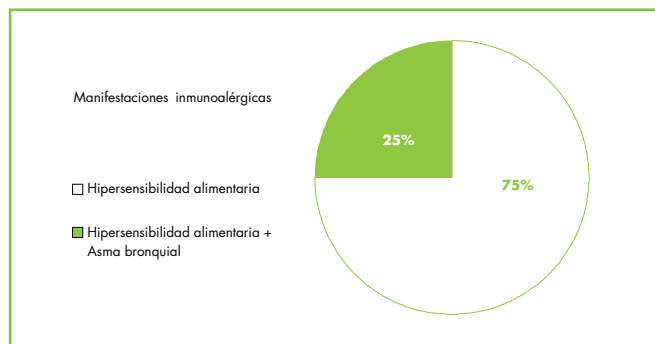


Figura 2a

Porcentaje de pacientes pediátricos con manifestaciones inmunoalérgicas.

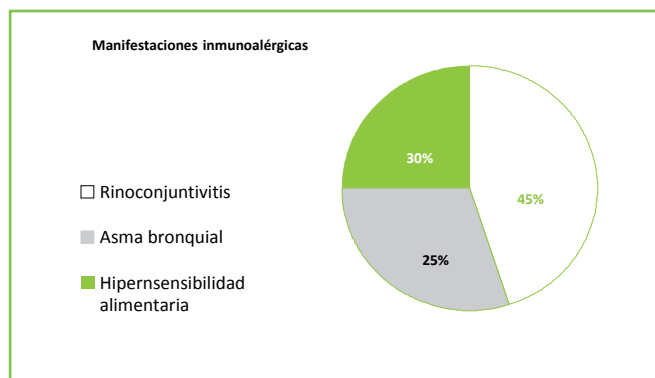


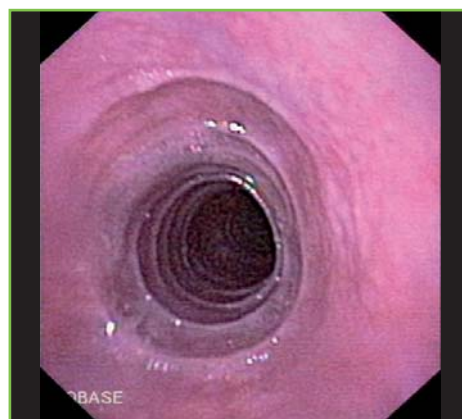
Figura 2b

Porcentaje de pacientes adultos con manifestaciones inmunoalérgicas.

blanquecinos, en 4 pacientes (11%) se encontraron anillos de Schatzky, en 4 pacientes (11%) cuerpos extraños y en los 3 (9%) pacientes restantes estenosis de la luz esofágica. En 1 de estos casos de estenosis se produjo desgarro de la mucosa esofágica durante la endoscopia digestiva superior, con sangrado de escasa cuantía y autolimitado (Figuras 3a y 3b).

La eosinofilia periférica estaba presente en el 97% de la serie total, con oscilaciones desde el 6% hasta el 11%. La distribución según el grado de eosinofilia fue: 6-8% Eos en 10 pacientes (28%), 8-10% Eos en 16 pacientes (46%) y superior a 10% Eos en 8 pacientes (23%) (Figura 4). En la mayoría de las biopsias esofágicas se observó un recuento de eosinófilos muy por encima del rango mínimo establecido para el diagnóstico de EEO (≥ 15 Eos/cga). En 24 pacientes (68%) había una infiltración mayor a 30 Eos/cga, en 7 pacientes (20%) un rango de 25-30 (Eos/cga), en 1 paciente (3%) un rango de 20-25 (Eos/cga), y en 3 pacientes (9%) un rango de 15-20 (Eos/cga) (Figuras 5 y 6).

Del grupo de 27 pacientes adultos, fueron tratados con corticoides sistémicos 4 (15%) y todos ellos mejoraron los síntomas, los 23 pacientes restantes (85%) se trataron inicialmente con corticoides inhalados, con mejoría clínica en 11 de ellos (41%), a los otros 12 casos sin mejoría (44%), además de los corticoides inhalados se les agregó un inhibidor de los



Figuras 3a y 3b

Aspectos endoscópicos en pacientes con esofagitis eosinofílica: Estrías longitudinales (A) y anillos concéntricos, configurando el aspecto de esófago "traquealizado".

receptores de los leukotrienos, refiriendo mejoría sintomática 10 de los 12 pacientes de este grupo (37%), y sólo 2 pacientes (7%), que no mejoraron con tratamiento médico requirieron, dilataciones endoscópicas periódicas. El período de seguimiento de respuesta para cada tratamiento fue de 4 meses.

Discusión

La esofagitis eosinofílica (EEO) es una enfermedad de creciente interés, que afecta predominantemente a niños y a adultos jóvenes de sexo masculino y cuya prevalencia real es desconocida. En nuestra serie, se observa en efecto un alto predominio en el sexo masculino y respecto a la edad, la EEO podemos verla a cualquier edad, pero se diagnostica predominantemente en la edad pediátrica y en los adultos con menos de 45 años.

La EEO es un diagnóstico diferencial de la disfagia en adultos que constituye la forma de presentación principal, acompañada frecuentemente de episodios de impactaciones alimentarias esofágicas. En nuestra serie, el 74% de pacientes adultos presentaron disfagia y el 30% impactación alimentaria, sin estar en relación el tiempo de evolución de los síntomas con la presencia o no de impactación alimentaria. En niños varía

la presentación, pirosis, pérdida de peso, rechazo alimentario, RGE resistente al tratamiento, haciendo un poco más difícil la sospecha diagnóstica.

En la patogenia de la EEO parece existir una respuesta aberrante a alérgenos^{1,9}, que explica que el 100% de los niños de nuestra serie presenten manifestaciones inmunológicas, principalmente hipersensibilidad alimentaria y en 2 casos también asma alérgica. En los adultos de nuestra serie esta asociación varía entre un 45% de rinoconjuntivitis, un 30% de asma bronquial estacional y un 25% con hipersensibilidad alimentaria; predominante a frutos secos, trigo y soja. De ahí los beneficios del estudio alergológico en estos pacientes, tal y como indican Armisén y cols.¹⁰. La EEO sugiere que, aunque clásicamente se pensaba que el esófago se comportaba como un órgano sin actividad inmunológica, el infiltrado eosinofílico puede ser capaz de desarrollar una función inmunológica específica con repercusiones patológicas^{11,12}; por medio de la liberación de mediadores inflamatorios como proteínas de gránulos citotóxicos, citoquinas IL-4, IL-5, IL-13, eotaxin-3 e intermediarios de oxígeno activo. Un reciente estudio pediátrico descubrió que un polimorfismo de nucleótido simple en el gen humano eotaxin-3 estaba relacionado con la susceptibilidad de la enfermedad. Los futuros tratamiento biológicos pueden ir dirigidos a algunos de estos mediadores.

Llama la atención que el 97% de nuestros pacientes presentaron eosinofilia periférica. Según diversos estudios, en promedio, la eosinofilia periférica está presente en el 10-50% de los adultos con EEO^{13, 14}, pero actualmente no se considera un criterio diagnóstico ni se ha demostrado que esté relacionada con la evolución de la enfermedad. Aunque, es cierto, que pacientes con antecedentes de fenómenos inmunológicos tienen tendencia a elevar sus niveles de eosinófilos en sangre periférica, condición presente en el 97% de los casos.

Respecto a los hallazgos endoscópicos, se han descrito el esófago traquealizado, los anillos distales, las estenosis, las bandas longitudinales, los exudados mucosos, la fragilidad de la mucosa, mucosa en "papel crepe" como las alteraciones más frecuentemente encontradas, sin que ninguna de ellas sea patognomónica de la EE¹⁵⁻¹⁷. La mayoría de estos hallazgos

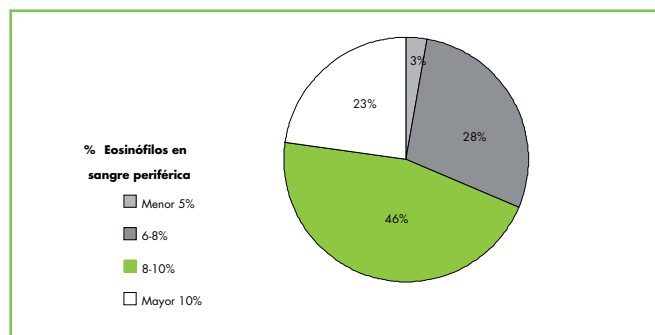


Figura 4

Distribución del número de eosinófilos en sangre periférica en la serie de pacientes.

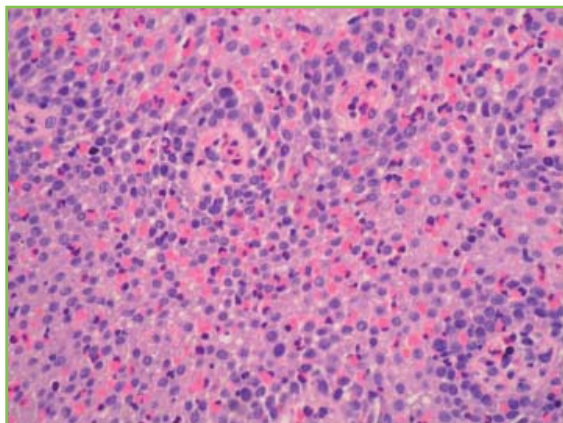


Figura 5

Intensa eosinofilia en la mucosa esofágica en un paciente con esofagitis eosinofílica (300x, cga).

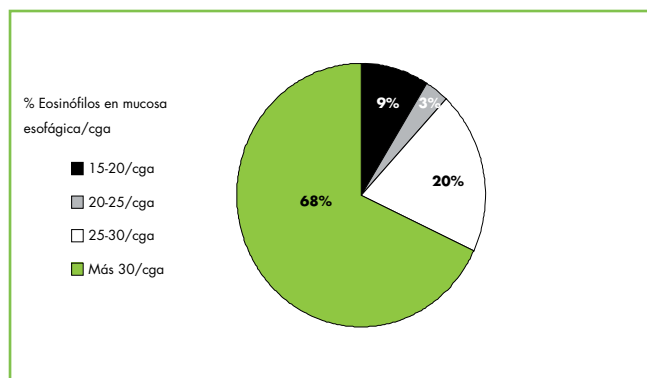


Figura 6

Grado de eosinofilia tisular en la serie de pacientes estudiados.

también estaba presente en nuestro estudio. Aunque algunos autores refieren una mayor incidencia de complicaciones durante la endoscopia¹⁸, no existen cifras al respecto; en nuestra serie se produjo sólo 1 desgarro mucoso, con sangrado escaso autolimitado. Sin embargo, no siempre se encuentran alteraciones endoscópicas esofágicas que justifiquen los episodios de impactación alimentaria; es más, Prasad y cols.¹⁸ refieren que la endoscopia es normal en el 10% de los pacientes con EEO que presentan impactaciones alimentarias; en nuestra serie el 18% de las endoscopias fueron normales. Lo anteriormente mencionado justifica la toma de la biopsia esofágica en todos los casos de sospecha diagnóstica aún en mucosa sana. Tomando en cuenta que la EEO es un diagnóstico clinicopatológico, y dado que la infiltración de eosinófilos puede distribuirse de manera irregular por toda la longitud del esófago y que la normalidad endoscópica no excluye el diagnóstico, se necesitan biopsias tanto del esófago distal como del proximal para lograr un diagnóstico preciso. Se establece como criterio: biopsia esofágica con ≥ 15 Eos/cga, con frecuencia en la capa superficial, microabscesos eosinófilos y biopsia gástrica y duodenal normal¹⁹. En nuestra serie el recuento de eosinófilos encontrado fue significativo, presentando 24 pacientes (68%) un recuento superior a 30 Eos/cga y sólo 3 (9%) pacientes un recuento entre 15-20 Eos/cga. Esta infiltración observada microscópicamente se traduce a nivel de la mucosa esofágica como cicatrices y, con el tiempo, anillos esofágicos y un esófago rígido y nada flexible.

El tratamiento indicado, según revisiones actuales, sigue un protocolo, caracterizado por el inicio del tratamiento con identificación de alérgenos y la consiguiente dieta de eliminación específica o empírica. Si no mejoran los síntomas se debe iniciar un tratamiento con corticoides inhalados, si hay remisión sintomática se debe vigilar al paciente. Hay que plantearse repetir el tratamiento o terapéuticas experimentales, si no hay mejoría y descartar estenosis severa que se deben tratar con corticoides sistémicos y/o dilataciones endoscópicas. Si no hay estenosis severa, se puede iniciar tratamiento con terapéuticas experimentales como los inhibidores de los receptores de los leukotrienos²⁰⁻²⁴. En nuestra serie, llama la atención el relativo bajo porcentaje de mejoría clínica sólo con el uso de corticoides inhalados; 41% de pacientes, requiriendo combinación con inhibidor de los receptores de los leukotrienos en un 44% de pacientes, con mejoría en un 37% y sólo dilataciones endoscópicas en el 7% de pacientes restantes.

La prevalencia de EEO está aumentando llamativamente en los últimos años en Andalucía, lo cual, con toda probabilidad se ha visto beneficiado por un mejor diagnóstico de cuadros clínicos antes clasificados como RGE. Se puede concluir que una de las hipótesis con más respaldo es el mejor conocimiento de la entidad por gastroenterólogos y patólogos. Una segunda hipótesis es que la incidencia de enfermedades alérgicas como asma bronquial, dermatitis atópica, hipersensibilidad a alimentos y aeroalérgenos se encuentra en aumento, por lo que la esofagitis eosinofílica, considerada como otra condición alérgica por tener una patogénesis de tipo inmunológico, también se encuentre en aumento. En cualquier caso, ya no es extraño diagnosticarla, particularmente porque hoy en día se sospecha en el ámbito clínico adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133:1342-63.
2. Borda F, Jiménez FJ, Martínez Peñuela JM, Echarri A, Martín Granizo I, Álvarez R. Eosinophilic esophagitis: an underdiagnosed entity?. *Rev Esp Enferm Dig* 1996; 88:701-4.
3. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004; 351:940-1.
4. 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.
5. Aitwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 109-16.
6. Straumann A, Spitchin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vogtlin J. Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic finding. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124:1419-29.
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.
8. Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: Escalating epidemiology?. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:418-9.
9. Lucendo AJ. Esfagitis eosinofílica. *Med med Clin (Barc)* 2007; 128: 590-7.
10. Buckmeier BK, Rothenberg ME, Collins MH. The incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121 (Supl.1):S-71.
11. Liacouras CA, Bonis P, Putman PE, Straumann A, Ruchelli E, Gupta SK, et al. Summary of the First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:370-91.
12. Liacouras CA. Eosinophilic esophagitis in children and adults. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37:S23-8.
13. Lucendo Villarín AJ, De Rezende L. Esfagitis eosinofílica: Revisión de los conceptos fisiopatológicos y clínicos actuales. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 234-43.
14. Rothenberg ME, Mishra A, Collins Mh, Putnam PE. Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:891-4.
15. Croese J, Fairley SK, Masson JW, Chong AK, Whitaker DA, Kownski PA, et al. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc* 2003, 58:516-22.
16. Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:796-7.
17. Lamoué-Smith ESN, Furuta GT. Eosinophilia in the gastrointestinal tract. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; 8:390-5.
18. Prasad GA, Talley NJ, Romero Y, Arora AS, Kryzer LA, Smyrk TC, et al. Prevalence and predictive factors of eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia: A prospective study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2627-32.
19. Gonsalves N. Eosinophilic esophagitis: history, nomenclature, and diagnostic guidelines. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008; 18: 1-9.
20. Sánchez-Fayos Calabuig P, Martín Relloso MJ, Porres Cu-

- bero JC. Esofagitis eosinofílica: algoritmo secuencial de opciones terapéuticas. *Med Clin (Barc)* 2009; 133; 798-801.
21. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, Hess T, Nelson SP, Emerick KM, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:1097-102.
22. Arora AS, Perrault J, Stryck TC. Topical corticosteroid treatment of dysphagia due to eosinophilic esophagitis in adults. *Mayo Clinic Proc* 2003; 78: 830-5.
23. Tietelbaum JE, Fox VL, Twarong FJ, Nurko S, Antonioli D, Gleich G, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology* 2002; 122:1216-25.
24. Stein ML, Collin MH, Villanueva JM, Kushner JP, Putnam PE, Buckmeier BK, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:1312-9.