



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Máster

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS DE LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA EN NIÑOS Y ADULTOS.

CLINICAL AND PATHOLOGICAL FEATURES OF
EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS IN CHILDREN AND
ADULTS

Autor: Ana Agulló García

Director: Carlos Colás Sanz

Facultad de Medicina
Junio 2017

ÍNDICE

1. ABSTRACT.....	pág. 2
2. INTRODUCCIÓN.....	pág. 3
3. OBJETIVOS.....	pág. 11
4. METODOLOGÍA.....	pág. 12
5. LIMITACIONES.....	pág. 13
6. ASPECTOS ÉTICOS.....	pág. 13
7. RESULTADOS PREVISTOS / HIPÓTESIS.....	pág. 14
8. CONFLICTO DE INTERESES.....	pág. 16
9. BIBLIOGRAFÍA.....	pág. 17
10. ANEXOS.....	pág. 23

1. ABSTRACT

INTRODUCCIÓN

La esofagitis eosinofílica (EEO) es un trastorno clínico-patológico crónico, de base inmunológica, cuyo diagnóstico se basa en la presencia de síntomas relacionados con disfunción esofágica y una infiltración predominante de eosinófilos en la pared del esófago.

OBJETIVO

Con el presente estudio se pretende describir las principales características diferenciales en niños y adultos diagnosticados de esofagitis eosinofílica en un hospital de tercer nivel.

METODOLOGÍA

Estudio descriptivo, de carácter retrospectivo y de corte transversal. Se seleccionaron aleatoriamente 80 pacientes (40 niños y 40 adultos) diagnosticados de esofagitis eosinofílica en el Hospital Clínico Lozano Blesa y en el Hospital Infantil de Zaragoza desde enero de 2009 hasta diciembre de 2016. En ambos grupos analizamos las características de los pacientes basándonos en variables epidemiológicas, clínicas, diagnósticas y de tratamiento.

RESULTADOS

La edad media al diagnóstico fue de 10 años en niños y de 34 años en adultos, siendo más frecuente en varones (3:1). De los pacientes pediátricos tres tenían antecedentes familiares y cuatro eran celíacos. Dos niños habían realizado inmunoterapia oral para leche y cinco adultos inmunoterapia subcutánea para aeroalérgenos.

El 77.5 % de niños y el 82.5% de adultos estaban sensibilizados a inhalantes y el 75% de niños y el 82.5% de adultos a alimentos. Los alimentos más frecuentes en ambos grupos fueron frutas y frutos secos, seguidas de huevo, pescados, legumbres y leche en niños; y de cereales, legumbres, huevo y leche en adultos.

La clínica más frecuente en niños fue disfagia (42.5%) y dolor abdominal (25%) y en adultos impactación (82.5%) y disfagia (77.5%). Macroscópicamente los niños presentaban más frecuentemente exudados (92.5%) y los adultos traquealización (50%).

Fueron tratados con IBP el 62.5% de los niños y el 77.5% de los adultos y con corticoides el 30% de niños y el 90% de adultos, con respuesta positiva variable. El 77.5% llevaron dieta de eliminación dirigida o empírica, un 45% de cuatro o más alimentos.

CONCLUSIONES

La esofagitis eosinofílica presenta diferencias en el perfil de sensibilizaciones, manifestaciones clínicas y hallazgos endoscópicos según la edad de presentación.

Un correcto manejo del paciente mediante las técnicas diagnósticas apropiadas favorece un tratamiento dirigido más específico.

Los tratamientos recibidos y la respuesta a los mismos son variables, siendo la EEO una patología de difícil control que precisaría nuevas técnicas no invasivas para facilitar su manejo.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 DEFINICIÓN

La esofagitis eosinofílica (EEo) es un trastorno clínico-patológico crónico, de base inmunológica, cuyo diagnóstico se basa en la presencia de síntomas relacionados con disfunción esofágica y una infiltración predominante de eosinófilos en la pared del esófago. Hoy en día se considera la causa más frecuente de disfagia por alimentos sólidos y de perforación espontánea de esófago.

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

Fue descrita por primera vez en 1977 en los adultos [1], y dos décadas después en los niños [2]. Un meta-análisis reciente ha estimado que la tasa de incidencia acumulada de EEo es alrededor de 7 casos por 100.000 habitantes-año, mientras que las tasas de prevalencia oscilan entre 13 y 56 casos por 100.000 habitantes [3]. Durante los últimos años ha habido un aumento de reconocimiento de la enfermedad, junto con avances en el diagnóstico (como el Endoscopic Reference Score), mejorando la identificación de casos por parte de médicos y endoscopistas [4,5]. El Endoscopic Reference Score (EREFS) consiste en clasificar los hallazgos endoscópicos de edema, anillos esofágicos, exudados, surcos y estenosis en diferentes grados de severidad para conseguir una puntuación que ayudará a los profesionales en el diagnóstico inicial y seguimiento posterior de esta patología.

La EEo es más frecuente en varones (3:1) con una edad media en el momento del diagnóstico de entre 30 y 50 años, aunque puede ocurrir a cualquier edad [6,7]. La mayoría presentan antecedentes personales y/o familiares de atopia. Hasta el 80% de los casos se asocian con alergia respiratoria o alimentaria. También se observan variaciones estacionales, siendo más frecuente en la época polínica que en invierno.

2.3 PATOGENIA

La EEo es una enfermedad predominantemente alérgica, pero no exclusivamente, desencadenada por alérgenos alimentarios.

La alergia alimentaria se define como una respuesta inmunitaria recurrente y predecible a la ingestión de un antígeno alimentario. El mecanismo de la alergia alimentaria puede variar desde la hipersensibilidad inmediata mediada por inmunoglobulina E (IgE) hasta las reacciones tardías mediadas por células T antígeno-específicas. [8]

La patogénesis de la EEo, sin embargo, parece depender en gran medida de la hipersensibilidad mediada por células [9]. Estas características hacen de la EEo una forma única y distinta de alergia a alimentos, en la cual las pruebas actuales para diagnosticar la alergia alimentaria (prick-test e IgE específica) son subóptimas para predecir los alimentos causantes de EEo, especialmente en pacientes adultos [10].

Se cree que la EEo se produce por una respuesta inmune mediada por células Th2 (que implica IL-4, IL-5 e IL-13) a alérgenos alimentarios y/o ambientales. IL-5 promueve la expansión selectiva de los eosinófilos en la médula ósea y su liberación en la sangre circulante, mientras que IL-13 estimula el epitelio esofágico para producir eotaxina-3 (una potente quimiocina que recluta eosinófilos en el esófago) [9,11]. Los eosinófilos activados liberan múltiples factores que

promueven la inflamación local y la lesión tisular. Además de los eosinófilos, también están implicadas otras células inflamatorias como células T, mastocitos, basófilos y células NK [9,11,12].

A pesar de que la sensibilización mediada por IgE a alérgenos alimentarios o inhalantes es más alta en los pacientes con EEO [12, 13] y los mecanismos mediados por IgE fueron estudiados inicialmente, la inducción y propagación de la enfermedad no están mediadas por IgE, como propuso recientemente un grupo internacional de alergólogos e inmunólogos [11].

En un estudio reciente, el tejido esofágico de dos pacientes con EEO con esofagectomía mostró depósitos granulares de IgG4 y abundantes células plasmáticas que contenían IgG4 [14]. Los autores sugirieron que la EEO en adultos podría estar mediada por IgG4 en lugar de alergia inducida por IgE. Pero, sin embargo, los protocolos actuales y el consenso sobre las pruebas de alergia no recomiendan la determinación de anticuerpos IgG4 [3,11].

Además, la EEO suele desarrollarse después de la resolución de una alergia mediada por IgE a un alimento específico o tras inmunoterapia oral con aeroalérgenos [15,16]. Esto sugiere la posibilidad de desarrollar EEO después de un cambio de una alergia mediada por IgE a una alergia mediada por IgG4. El primer meta-análisis realizado sobre este tema ha demostrado que el inicio temprano de EEO se produce en el 2,7% de los pacientes sometidos a inmunoterapia oral o sublingual para la alergia alimentaria [17].

Existen diferencias en la patogenia y en la clínica entre los casos de EEO en niños y adultos, lo que ha planteado la cuestión de si representan entidades distintas de la enfermedad [18,19].

Ha sido demostrado previamente que los eosinófilos en la sangre de adultos con EEO tienen un patrón molecular distinto, que no se observa en los individuos con alergia, enfermedad inflamatoria intestinal o en sujetos sanos [20]. Este patrón se caracteriza por niveles aumentados de los marcadores de superficie CD11c, CD18, CD23, CD54 y CRTH2 y niveles disminuidos de CD44 y CCR3 [20, 21]. Un estudio de la EEO pediátrica reveló que los eosinófilos de la sangre de pacientes no tratados tenían aumentados los niveles de CD66b superficial y los niveles intracelulares de los factores de transcripción STAT-1 y STAT-6, ambos fosforilados [22]. Recientemente se ha demostrado también que los eosinófilos en la circulación de los pacientes adultos con EEO no tratados han aumentado los niveles de mRNA y la proteína del factor de transcripción FOXP3 [23].

2.4 CLÍNICA

Las diferencias en la presentación clínica en función de la edad podrían estar relacionadas con el tiempo de evolución de la enfermedad, con las fases evolutivas del trastorno inflamatorio de la mucosa esofágica y las alteraciones manométricas de la enfermedad.

Los lactantes y niños pequeños presentan con frecuencia dificultades de alimentación (rechazo de los alimentos, pérdida ponderal, retraso del crecimiento...), mientras que los niños en edad escolar tienen más probabilidades de presentar vómitos o dolor abdominal [24,25]. La disfagia es un síntoma predominante en los adolescentes.

Los síntomas en pacientes adultos con EEO son algo estereotipados e incluyen disfagia, dolor torácico, dolor abdominal superior e impactación de alimentos

(precisando la extracción endoscópica del bolo en el 33-54% de los casos [26]). La disfagia de alimentos sólidos sigue siendo el síntoma de presentación más común [27-29].

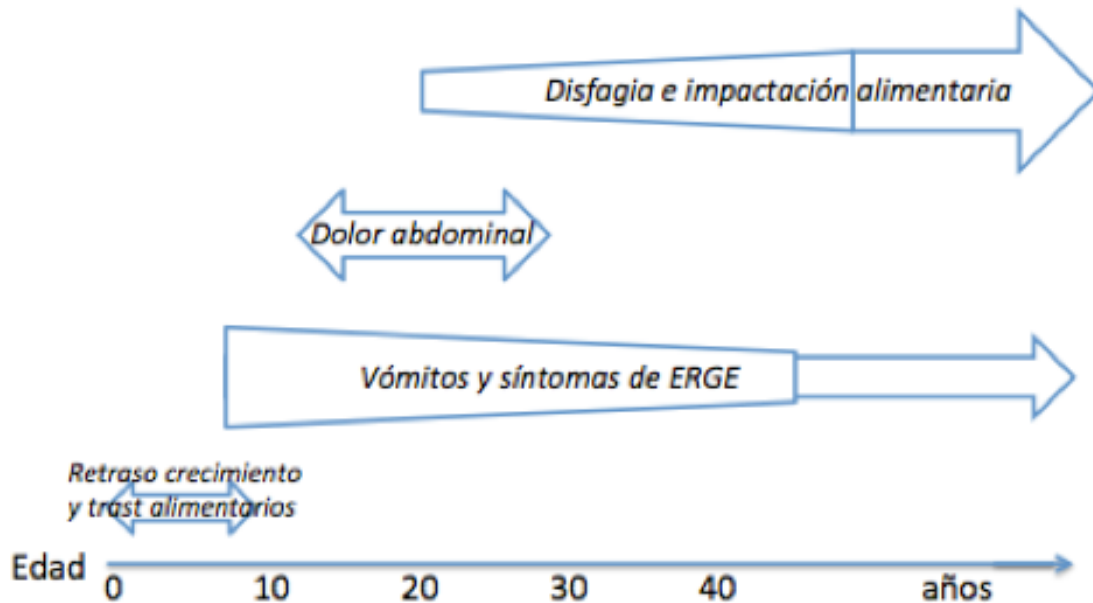


Figura 1. Evolución de los síntomas en función de la edad de presentación. (Tomada de Tratado de Alergología SEAIC, 2ª edición)

Las complicaciones más frecuentes son déficits nutricionales en niños y estenosis esofágica y perforación esofágica en adultos.

2.5 DIAGNÓSTICO

Cualquier paciente con síntomas sugestivos de EEO debe someterse a una historia cuidadosa, con un enfoque particular en los hábitos de comer y de tragar. Tanto los niños como los adultos con EEO adaptan rápidamente los hábitos alimenticios para controlar su función esofágica alterada.

Se ha identificado un subgrupo emergente de pacientes que tienen una presentación típica de los síntomas de EEO, diagnosticados de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y que han demostrado una respuesta clinicopatológica a los inhibidores de la bomba de protones (IBP) [30-32]. Los términos utilizados para estos pacientes incluyen la eosinofilia esofágica sensible a IBP y EEO sensible a IBP. El último término es controvertido ya que existen pruebas limitadas para apoyar el efecto de los IBP en una respuesta inflamatoria inmune mediada por antígeno. Podría explicarse por la curación de la barrera epitelial interrumpida para prevenir una mayor activación inmune, la disminución de la longevidad de los eosinófilos, las propiedades antiinflamatorias inherentes de los IBP o la poca fiabilidad de las pruebas diagnósticas [33].

Por todo ello se debe considerar cuidadosamente el juicio clínico, así como evaluar la respuesta terapéutica al IBP, la monitorización del pH o ambos, para distinguir la esofagitis relacionada con la ERGE de la causada por EEO [27].

Las pruebas complementarias que se realizan para un correcto diagnóstico son:

- **Endoscopia digestiva alta:** El 10-25% de los pacientes tienen esófago macroscópicamente normal. Es obligatoria la toma de biopsias para poder establecer el diagnóstico, aumentando la sensibilidad proporcionalmente al número de biopsias realizadas (siendo de 100% con 4 biopsias).

Las alteraciones endoscópicas típicas en pacientes con EEO incluyen anillos esofágicos fijos (traquealización) o transitorios (felinización), exudados blanquecinos, disminución del calibre del esófago, estenosis esofágicas focales, surcos lineales, exudados blanquecinos, disminución de la vascularización y mucosa en papel crepé (manifestación de fragilidad mucosa severa) (Ver figura 2). Sin embargo, debido a que todas estas características endoscópicas se han descrito en otros trastornos esofágicos, ninguno puede considerarse patognomónico para EEO [27].

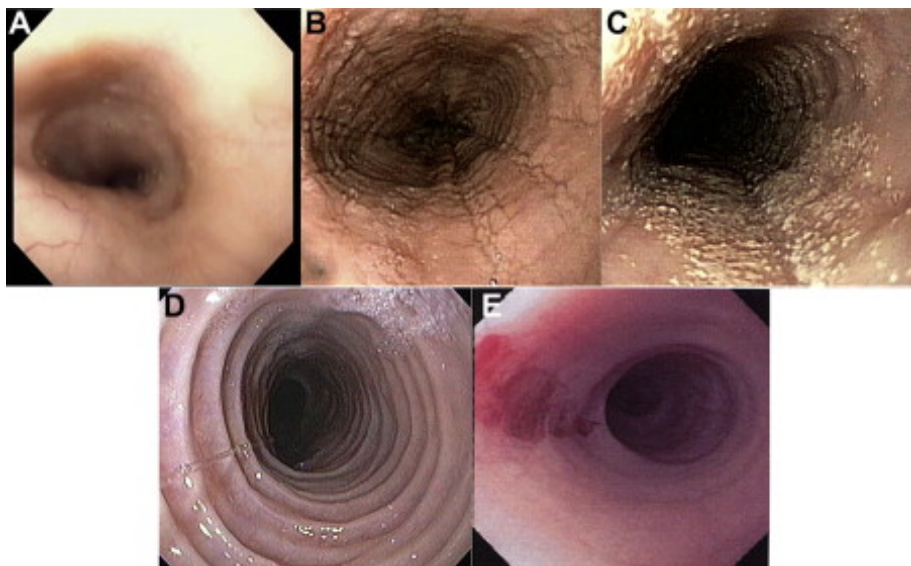


Figura 2. Características endoscópicas de la EEO. A: esófago normal. B: surcos lineales. C: exudados blanquecinos. D: traquealización. E: esófago de pequeño calibre con desgarro de la mucosa tras la endoscopia. (Tomada de American Academy of Allergy, Asthma & Immunology© 2011)

En función de los hallazgos endoscópicos se habla de tres fenotipos:

- Fibroestenótico. Cada 10 años de edad la OR para desarrollar estenosis se duplica.
- Inflamatorio: más en pacientes jóvenes, no relacionado con disfagia ni impactaciones
- Mixto: combinación de los dos anteriores.

● **Biopsia:** la endoscopia con biopsia esofágica es la única prueba diagnóstica fiable para la EEO. Sin embargo, el hallazgo de eosinofilia esofágica aislada sin asociar síntomas compatibles y descartar otras causas de eosinofilia esofágica es insuficiente para hacer el diagnóstico [27]. El umbral para el diagnóstico es la presencia de >15 eosinófilos por campo de gran aumento en, al menos, una biopsia esofágica tras tratamiento con IBP. Un estudio identificó una sensibilidad diagnóstica del 84%, 97% y 100% para la obtención de 2, 3 y 6 muestras biológicas, respectivamente [34]. Algunos estudios han identificado que los mastocitos están en mayor número en muestras de biopsia de pacientes con EEO en comparación con los pacientes con ERGE [35-38].

● **Pruebas alérgicas:** es importante realizar una anamnesis dirigida para valorar la posible implicación de los alimentos en la enfermedad. Se deberán realizar las pruebas cutáneas (prick-test) con aeroalérgenos y alimentos, la determinación de IgE total y específica séricas y las pruebas epicutáneas con alimentos (VPN 90%), aunque éstas últimas no están estandarizadas y no se realizan en España. Es importante interpretar bien los resultados para evitar dietas de evitación innecesarias.

● **Marcadores biológicos:** la gravedad de los síntomas no se correlaciona con el grado de inflamación objetivable en la histología o en los hallazgos endoscópicos, por lo que la valoración de la actividad de la EEO no puede basarse solo en los síntomas. Hasta la fecha no se dispone de ningún marcador biológico que haya demostrado su utilidad para seguir la actividad de la EEO. Entre los distintos marcadores estudiados destacan la eosinofilia periférica, la determinación de la IgE sérica total y de mediadores del eosinófilo, pero ninguno de ellos ha mostrado suficiente especificidad y sensibilidad por lo que no se recomiendan como herramienta para monitorizar la actividad de la enfermedad.

Existe una novedosa técnica mínimamente invasiva, denominada Esophageal String Test, Enterotest, que permite recoger efluentes esofágicos y medir en ellos las proteínas derivadas del eosinófilo, por lo que podría ser útil para monitorizar el impacto de las distintas modalidades terapéuticas en la EEO [60].

Se necesitan con urgencia herramientas validadas de evaluación de síntomas que puedan usarse para discriminar la EEO de otras causas de eosinofilia esofágica y para monitorizar el efecto de los tratamientos en ensayos terapéuticos. Se requerirán estudios para identificar un biomarcador de la inflamación que sea fiable y ayude a limitar el número de endoscopias necesarias para evaluar el control del proceso inflamatorio [27].

Los criterios diagnósticos de la EEO son los siguientes:

- Presencia de síntomas relacionados con disfunción esofágica.
- Inflamación con predominio de eosinófilos en la biopsia esofágica (>15 eosinófilos intraepiteliales/campo de gran aumento)
- Afectación limitada al esófago.
- Exclusión de otras causas de eosinofilia esofágica (ERGE, respuesta a IBP...).
- Respuesta al tratamiento con dietas de eliminación y/o corticoides (no es imprescindible).

2.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es importante hacer el diagnóstico diferencial con la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y con la eosinofilia esofágica que responde a IBP (EER-IBP). Para esta última el paciente deberá realizar tratamiento con IBP a dosis altas durante 8 semanas antes de repetir la endoscopia. (Ver Figura 3)

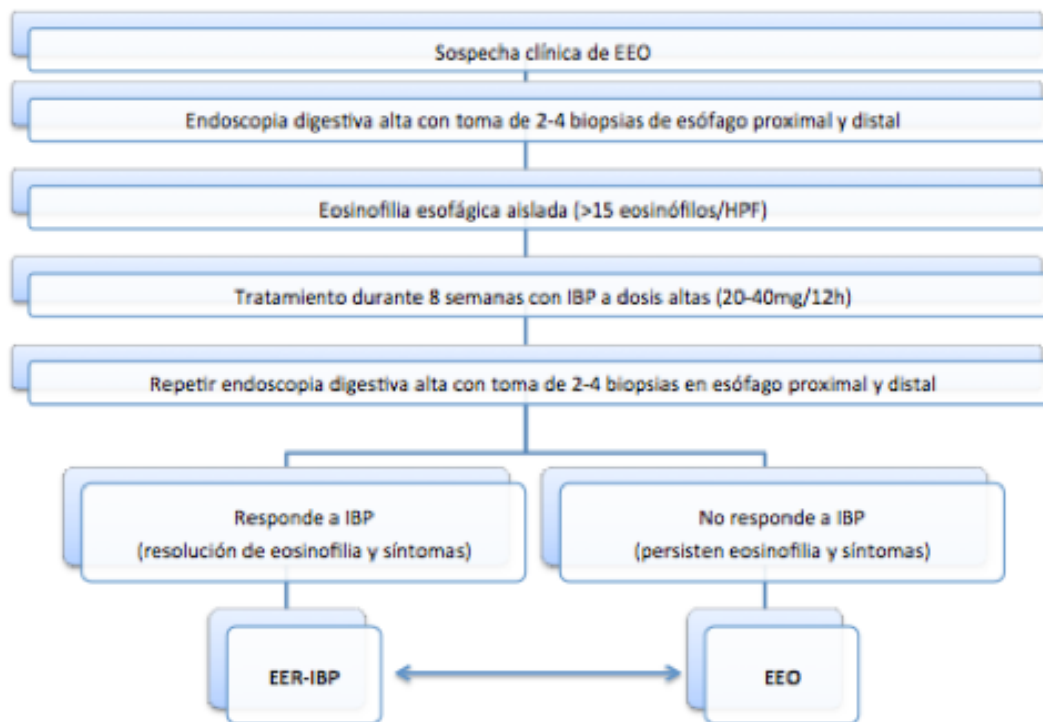


Figura 3. Algoritmo diagnóstico para el diagnóstico de eosinofilia esofágica y EEO. (Tomado de Tratado de Alergología SEAIC, 2ª edición)

2.7 TRATAMIENTO

Entre las diversas modalidades de tratamiento para la EEO podemos encontrar el farmacológico (principalmente IBP y corticoides, entre otros), las dietas de evitación de uno o más alimentos y las dilataciones esofágicas.

2.7.1 Tratamiento farmacológico

- *Inhibidores de la bomba de protones (IBP)*: son importantes para el diagnóstico diferencial con ERGE y EER-IBP. Ante toda sospecha de EEO primero debe iniciarse tratamiento con IBP a dosis altas y repetir endoscopia a las 6-8 semanas para comprobar respuesta.
- *Corticoesteroides (CE)*: potentes antiinflamatorios que ayudan a disminuir los síntomas de EEO. Pueden administrarse de dos formas:
 - Deglutidos: para revertir la fibrosis y el remodelamiento esofágico. Ej.: Budesonida viscosa o Propionato de fluticasona: 440-880ug/12h (adultos) o 88-440 ug/6-12h (niños).
 - Sistémicos: en casos con disfagia grave, pérdida de peso, síntomas refractarios u hospitalización.

- *Mepolizumab*: anticuerpo monoclonal anti-IL5. Únicamente presentan respuesta a nivel histológico.
- *Otros*: anti-leucotrienos, cromoglicato disódico, azatioprina, reslizumab, infliximab, omalizumab (anticuerpo monoclonal anti-IgE, aunque no ha demostrado beneficio para el tratamiento de los pacientes EEO pediátricos y adultos [39,40]).

2.7.2 Tratamiento dietético

Actualmente, existen tres modalidades principales de terapia dietética para EEO:

1) *Dieta elemental*: consiste en la alimentación exclusivamente con una fórmula elemental en la que todas las proteínas se eliminan y la fuente de nitrógeno se proporciona exclusivamente por aminoácidos individuales, por lo tanto está desprovista de capacidad antigénica. Esta dieta ha demostrado inducir mejoría clínica después de 8.5 ± 3.8 días [41], mientras que la remisión histológica en alrededor de 2 semanas [42]. En general, la eficacia en un meta-análisis reciente fue consistentemente cercana al 90% tanto en niños como en adultos [12]. Sin embargo, esta estrategia dietética parece inviable en la práctica clínica debido a una variedad de razones, incluyendo su pobre palatabilidad (requiere tubos nasogástricos en la mayoría de los niños), falta de adherencia, deterioro social y de calidad de vida (relacionado con la evitación total de todo tipo de alimentos de mesa), y su alto costo (no universalmente cubiertos por los sistemas de salud o seguros).

2) *Dieta de eliminación guiada por pruebas de alergia alimentaria*: consiste en eliminar los alimentos con resultados positivos en las pruebas cutáneas de prick-test (miden hipersensibilidad inmediata) y en la pruebas epicutáneas (miden hipersensibilidad retardada) de atopia.

Un primer estudio sobre la eficacia de esta estrategia de valorar en conjunto los resultados de ambas pruebas mostró remisión clínica e histológica en el 49% de los pacientes pediátricos [43]. El mismo grupo de investigación de Filadelfia actualizó sus resultados en 2012 con una eficiencia general del 53% [44]. Cuando la leche de vaca fue sistemáticamente eliminada, independientemente de los resultados de las pruebas, y la dieta elemental se instituyó en pacientes con dietas que se consideraban demasiado restrictivas la eficacia aumentó hasta el 72% [44]. Un reciente meta-análisis reveló que este enfoque dietético condujo a una remisión histológica en el 45.5% de los pacientes con una heterogeneidad amplia, lo que indica una baja reproducibilidad [12]. Cabe destacar que su efectividad fue significativamente menor en los adultos (32.2%) comparada con la de los niños (47.9%) [12].

En cuanto a la precisión de las pruebas para detectar los alimentos causales más comunes de EEO (leche de vaca, trigo y huevo) en niños, los valores predictivos negativos (VPN) para las pruebas de alergia cutánea son generalmente superiores a los valores predictivos positivos (VPP) en pacientes con EEO.

En cuanto a los pacientes adultos, se ha encontrado una concordancia muy baja entre los resultados de las pruebas cutáneas a alimentos y los alimentos desencadenantes de la EEO identificados por biopsia. Otro estudio piloto para evaluar la eficacia de la dieta de eliminación basada en la IgE específica fue interrumpido debido a la mala calidad (7% de tasa de remisión histológica) [45].

3) Dietas de eliminación empírica:

3.1- Dieta de eliminación de seis alimentos (SFED): consiste en eliminar durante 6 semanas los seis grupos de alimentos más comúnmente asociados con la alergia alimentaria en la población pediátrica (proteínas de leche de vaca, trigo, huevo, soja, frutos secos y pescados/mariscos). Se probó por primera vez en pacientes pediátricos con EEO de Chicago en 2006 [46]. Esta dieta llevó a la remisión clínica e histológica al 74% de los niños. Se han obtenido resultados similares en pacientes de todas las edades [12]. Algunos inconvenientes de esta dieta son el alto nivel de restricción dietética y el gran número de endoscopias necesarias tras la reintroducción individual de los alimentos. Cabe señalar que hasta en tres cuartas partes de los pacientes que respondieron a SFED sólo uno o dos alimentos eran causantes de la EEO [47-49].

3.2- Dieta de eliminación de cuatro alimentos (FFED): consiste en evitar los cuatro desencadenantes alimentarios más comunes en EEO (leche, trigo, huevo y leguminosas). Un primer estudio multicéntrico prospectivo en pacientes adultos mostró un 54% de remisión en adultos [48], mientras que uno en población pediátrica reveló un 71% de eficacia [50]. En ambos estudios la leche de vaca fue el alimento más frecuentemente implicado (especialmente en los niños). Los adultos tienen con más frecuencia varios alimentos desencadenantes mientras que los pacientes pediátricos suelen tener un único alimento [48,50].

3.3- Enfoque gradual: se recomienda realizar un enfoque escalonado, es decir, eliminar primero uno o dos de los alimentos más comunes y, posteriormente, aumentar el nivel de restricción en los pacientes no respondedores. Un estudio reciente ha evaluado la eficacia de una dieta inicial de eliminación de dos alimentos (TFED) (leche animal y cereales con gluten), intensificándola posteriormente a cuatro (FFED) y seis alimentos (SFED) en los no respondedores [51]. Un TFED alcanzó la remisión de EEO en 38 pacientes (40%), mientras que las tasas de remisión aumentaron a tasas previamente conocidas con FFED y SFED, respectivamente. Hasta tres cuartas partes de los que respondieron a un TFED mostraron un solo desencadenante de alimentos, siendo la leche el más común (60%), cereales con gluten (25%) y ambos (15%) [51]. En comparación con iniciar una dieta de seis alimentos, esta estrategia de escalonado permitió reducir los procedimientos endoscópicos y el tiempo del proceso diagnóstico hasta en un 35%.

3.4- Dieta de eliminación de leche de vaca: dado que la leche de vaca ha demostrado ser el alimento desencadenante más común tanto en niños como en adultos, la dieta de eliminación de leche de vaca sería la primera manera más fácil de comprobar la eficacia de la intervención dietética. La dieta de eliminación de leche de vaca en niños ha sido recientemente reportada en dos estudios [52,53]. A pesar de los resultados alentadores (65% y 61%), ambos estudios pueden estar alterados por cuestiones metodológicas, ya que en el primero se incluían pacientes que habían realizado desensibilización oral a leche de vaca y el segundo incluía pacientes en tratamiento con IBP, por lo que era difícil de valorar la remisión.

Todas las estrategias de tratamiento dietético están destinadas a inducir la remisión de EEO como punto de partida para la identificación posterior de posibles desencadenantes alimentarios. El objetivo final es excluir de la dieta sólo los alimentos responsables de desencadenar y mantener la enfermedad en cada

paciente. Por ello, una vez que se logra con una dieta empírica la remisión de la eosinofilia en la biopsia, la reintroducción individual del alimento o de los grupos de alimentos uno a uno, debe realizarse durante un mínimo de 6 semanas. [8] El consumo de un alimento previamente excluido después de obtener la remisión histológica de EEO constituye una prueba de provocación, que representa el gold standard para el diagnóstico de las alergias alimentarias [54]. La identificación de los desencadenantes alimentarios requiere un procedimiento endoscópico después de la reintroducción de cada alimento. Una vez que se han reintroducido individualmente todos los grupos de alimentos, los desencadenantes identificados deben eliminarse indefinidamente de la dieta, mientras que los alimentos que son bien tolerados pueden consumirse regularmente. La disociación entre los síntomas clínicos y la histología en EEO se ha documentado en repetidas ocasiones en niños y adultos [55,56], lo que implica que la ausencia de síntomas después de la reintroducción de los alimentos no significa necesariamente remisión de la enfermedad [55]. Debido a la falta de biomarcadores no invasivos que puedan predecir adecuadamente la presencia o ausencia de eosinófilos en el esófago [57], actualmente es obligatorio la realización de endoscopias múltiples con biopsias sistemáticas para identificar con precisión los alimentos desencadenantes.

2.7.3 Dilatación esofágica

Está indicada en pacientes con estenosis esofágica de alto grado. Produce un alivio inmediato de la disfagia que se mantiene 3-12 meses en el 75% de los pacientes.

3.OBJETIVOS

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad cuya prevalencia está en aumento en los últimos años. Este aumento probablemente se deba al mayor conocimiento de la enfermedad y a la mejoría de los criterios diagnósticos establecidos que ayudan a reconocer y diagnosticar esta patología por parte de los médicos y endoscopistas. Hay diversos estudios publicados que señalan que existen diferencias en la forma de presentación de la enfermedad en función de la edad del paciente [8,18,27].

El principal objetivo de este trabajo es describir las diferencias en las características epidemiológicas, perfiles de sensibilización, manifestaciones clínicas, hallazgos endoscópicos y manejo terapéutico entre un grupo de pacientes pediátricos y un grupo de pacientes adultos diagnosticados de esofagitis eosinofílica.

Como objetivo secundario se evaluará la respuesta a los distintos tratamientos de los pacientes. Este es un tema muy difícil ya que para el correcto seguimiento de esta patología se precisa la realización de endoscopias múltiples con biopsias de forma periódica, lo que conlleva unos riesgos que no siempre se pueden asumir en determinados pacientes. De esta forma podremos identificar áreas susceptibles de mejora en el manejo de esta enfermedad.

4. METODOLOGÍA

-Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de esofagitis eosinofílica:
 - síntomas de disfunción esofágica
 - >15 eosinófilos/campo de gran aumento en la biopsia esofágica
- Diagnosticados desde enero de 2009 hasta diciembre de 2016.

Se seleccionaron aleatoriamente 80 pacientes en total → 40 pacientes pediátricos procedentes del Hospital Infantil Miguel Servet (Zaragoza) y 40 pacientes adultos procedentes del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza).

La existencia de otras patologías alergológicas y/o digestivas no fueron motivo de exclusión.

-Periodo de recolección de datos:

Diciembre 2016 – Enero 2017

-Metodología para recoger la información:

Se disponía de una base de datos con los pacientes diagnosticados de EEO en el Hospital Infantil Miguel Servet (niños) y en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (adultos). Del total de pacientes diagnosticados desde el año 2009 hasta el año 2016, ambos incluidos, se seleccionaron de forma aleatoria (mediante la función de aleatorizar del programa informático Excel) 40 pacientes de cada grupo.

Una vez seleccionados los 80 pacientes del estudio se comenzó a desarrollar una base de datos con las siguientes variables de cada uno de ellos:

- Sexo: hombre o mujer.
- Origen: ciudad o rural.
- Edad actual.
- Edad en el momento del diagnóstico.
- Antecedentes familiares de EEO: sí o no.
- Antecedentes personales de atopia: rinitis/asma, alergia alimentaria, dermatitis atópica o ninguno.
- Antecedente de inmunoterapia (alérgenos ambientales o alimentos): sí o no.
- Manifestaciones clínicas que iniciaron la sospecha de EEO: disfagia, impactación, dolor abdominal, dolor torácico, RGE u otros.
- Pruebas cutáneas (prick-test) a aeroalérgenos: pólenes, hongos, ácaros, epitelios o ninguno.
- Pruebas cutáneas (prick-test) a alimentos: leche, huevo, cereales, legumbres, frutos secos, pescados/mariscos, carnes, soja, LTP, otros o ninguno.
- Determinación de IgE específica a alimentos: indicando alimento y valor de cada uno de ellos en KU/L.
- Hallazgos endoscópicos: normal, erosiones, exudados, traquealización o estenosis.
- Hallazgos microscópicos en biopsia esofágica: <15 eosinófilos/campo de gran aumento o >15 eosinófilos/campo de gran aumento.
- Tratamiento actual o previo con inhibidor de la bomba de protones (IBP): sí, no o desconocido.

- Dosis de IBP diaria.
- Respuesta a IBP: sí, no o desconocido.
- Tratamiento actual o previo con corticoesteroides tópicos o deglutidos: sí, no o desconocido.
- Respuesta a corticoesteroides: sí, no o desconocido.
- Dieta de evitación de alimentos (actual o previa): sí o no.
- Número de alimentos evitados: 1, 2, 3, 4 o más de 4.
- Alimentos retirados: leche, huevo, cereales, carne, pescado/mariscos, otros o ninguno.
- Respuesta a la dieta de evitación de alimentos: sí, no o desconocido.

Una vez recogidas todas estas variables de los datos de las historias clínicas de los pacientes incluidos, se procedió a la codificación de cada una de ellas para realizar posteriormente el análisis estadístico de los datos con el programa Microsoft Excel 14.0.0.

5. LIMITACIONES

El tamaño de la muestra puede ser insuficiente.

Debido a que los pacientes incluidos proceden de dos hospitales diferentes y que previamente no existía un protocolo establecido para la valoración alergológica de esta patología, a todos no se les realizó las determinaciones de prick-test e IgE específica a los mismos alimentos.

Las diferencias en el manejo terapéutico de cada médico pueden ser un factor de confusión a la hora de evaluar resultados.

El estudio no evalúa aspectos como evolución del proceso y costes de la enfermedad.

6. ASPECTOS ÉTICOS

Este trabajo cumple con la normativa de las “guidelines and rules for research involving human subjects (resolution 196/1996 of the National Health Council) y todavía debe ser aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA). Todos los datos utilizados en la consecución de este estudio estarán almacenados de forma encriptada en una nube digital.

7. RESULTADOS

Se esperan obtener unos resultados similares a los descritos en los estudios recientes sobre esta enfermedad en cuanto a epidemiología, sensibilizaciones, clínica y hallazgos endoscópicos. Respecto al tratamiento quedaría pendiente otra fase del estudio consistente en la realización de endoscopias periódicas para valorar correctamente la respuesta al tratamiento recibido durante los años sucesivos, tal y como indican las nuevas guías.

7.1 Epidemiología

En cuanto al sexo se observó una mayor proporción de varones en ambos grupos, con relación 3:1, tal y como indican estudios previos [18,61].

La edad media al diagnóstico fue de 10 años en el grupo pediátrico (desde 3 hasta 16 años) y de 34 años en los adultos (desde 7 hasta 62 años).

En ambos grupos había predominio de población urbana (25 niños y 31 adultos) respecto a población rural (15 niños y 9 adultos).

Como antecedentes familiares a destacar, había tres niños con antecedentes familiares de EEO (dos hermanos y un padre).

Respecto a los antecedentes personales, el 90% de los niños y el 77% de los adultos eran atópicos (*Ver Anexo I*), tres niños eran celíacos, dos niños habían llevado inmunoterapia oral con leche y cinco adultos inmunoterapia subcutánea con aeroalérgenos (pólenes).

7.2 Perfil de sensibilizaciones

El 77.5% de los niños y el 82.5% de los adultos estaban sensibilizados a uno o más aeroalérgenos, predominando en ambos grupos los pólenes. Dentro del grupo pediátrico encontrábamos 62.5% pólenes, 20% hongos ambientales, 12.5% epitelios de animales y 7.5% ácaros; y dentro del grupo de adultos 91% pólenes, 48% hongos ambientales, 45% epitelios de animales y 27% ácaros.

(*Ver Anexo II*)

El 75% de los niños estaban sensibilizados a alimentos, siendo los más frecuentes frutos secos (64%), LTP (46%) y frutas (43%). En menor proporción estaban las legumbres y el huevo (39%), los pescados/mariscos (28.5%) y la leche (25%). Considerando positividad la IgE específica >0.35 KU/L predominaban los frutos secos (57.5%), las frutas (40%), las legumbres y el trigo (27.5%) y el huevo (25%), obteniendo unos porcentajes de sensibilización ligeramente superiores a las de las pruebas cutáneas.

El 82.5% de los adultos estaban sensibilizados a alimentos, siendo los más frecuentes frutas (70%), cereales (57.5%), frutos secos (54.5%) y LTP (45.4%). En menor proporción estaban las legumbres (27%), los pescados/mariscos (21%), el huevo (18%) y la leche (12%). Cabe destacar el alto porcentaje de adultos sensibilizados a cereales, de estos el 57.5% lo estaban a maíz, el 53% a trigo y cebada, el 26% a arroz y el 21% a avena y centeno.

Considerando positividad la IgE específica >0.35 KU/L predominaban los cereales (45%), frutos secos (40%), frutas (37.5%), LTP (20%) y legumbres (12.5%),

obteniendo unos porcentajes de sensibilización ligeramente inferiores a las de las pruebas cutáneas, al contrario que en los niños. (*Ver Anexo III*)

7.3 Clínica

La clínica más presentada en los niños fue la disfagia (42.5%) y el dolor abdominal (25%), seguidos por la impactación (22.5%), los síntomas de reflujo gastroesofágico (RGE) (12.5%) y el dolor torácico (5%). En menor medida había un pequeño grupo (7.5%) que había debutado con síntomas más inespecíficos como estreñimiento, heces amarillas o sangre en heces. Estudios previos también refieren la disfagia como el síntoma más frecuente en niños [18].

Por el contrario, la clínica más presentada en adultos fue la impactación (82.5%) y la disfagia (77.5%); en menor medida estaban los síntomas de reflujo gastroesofágico (17.5%), el dolor torácico (12.5%) y el dolor abdominal (7.5%). (*Ver Anexo IV*)

7.4 Diagnóstico

En la endoscopia de la población pediátrica lo más frecuente fue el hallazgo de exudados (92.5%), lo que concuerda con estudios previos [18]. En menor cuantía se encontraban las erosiones (7.5%), la traquealización (5%) y solo en un caso se objetivó estenosis esofágica.

Sin embargo, en los adultos lo más frecuente era la traquealización (50%) y los exudados (35%); siendo la estenosis (17.5%) y las erosiones (5%) menos habituales.

(*Ver Anexo V*)

Las biopsias esofágicas de todos los pacientes de ambos grupos mostraron >15 eosinófilos /campo de gran aumento en el momento del diagnóstico.

7.5 Tratamiento

El 62.5% de los niños llevaron tratamiento con IBP y el 30% con CE deglutidos. (*Ver Anexo VI*)

El 77.5% de los adultos siguió tratamiento con IBP y el 90% con CE deglutidos. (*Ver Anexo VII*)

Ambos fármacos se habían administrado en diferentes momentos del tiempo o, en algunos casos, simultáneamente.

El 77.5% de los niños realizó dietas de eliminación de alimentos. El 13% de los niños retiró un alimento, otro 13% retiró dos, un 19% retiró tres y el 55% retiró cuatro o más alimentos, observando como el porcentaje aumentaba directamente proporcional al número de alimentos eliminados de la dieta (*Ver Anexo VIII*). Los alimentos más frecuentemente retirados fueron leche, huevo, trigo, frutos secos y pescados.

El 75% de los adultos realizó dietas de eliminación de alimentos. El 10% de los mismos retiró un alimento de su dieta, un 23% retiró dos, un 33% retiró tres y otro 33% retiró cuatro o más alimentos (*Ver Anexo VIII*). Los alimentos más frecuentemente retirados fueron los frutos secos (50%), seguidos de las frutas y los cereales (47%), la mostaza y la leche (23%) y el huevo (17%).

7.6 Evolución

De los 25 niños tratados con IBP, el 28% obtuvieron buena respuesta; mientras que de los 12 tratados con CE, el 33.3% respondieron clínica y microscópicamente. (*Ver Anexos IX y X*)

El 39% de los niños que cumplieron una dieta exenta de uno o más alimentos respondieron a la misma (*Ver Anexo XI*). De los 9 niños sin dieta exenta de alimentos, tres mejoraron tras el tratamiento con IBP.

De los 31 adultos tratados con IBP, el 33% obtuvieron buena respuesta, el 19% no respondieron y en el 48% la respuesta fue desconocida ya que no pudo realizarse el protocolo de endoscopias periódicas con exactitud.

De los pacientes tratados con CE deglutidos se obtuvieron los mismos resultados ya que en el momento de realizar la biopsia muchos de ellos estaban en tratamiento con ambos fármacos o no se había comprobado previamente mediante endoscopia la respuesta al otro fármaco antes de añadir o sustituirlo por el actual, por lo que no es válida la interpretación de estos resultados. (*Ver Anexos IX y X*)

El 37% de los pacientes de ambos grupos que cumplieron una dieta exenta de uno o más alimentos respondieron, siendo la respuesta desconocida en el 33% de los casos. (*Ver Anexo XI*)

8. CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de este trabajo declaran no tener ningún conflicto de intereses.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Dobbins JW, Sheahan DG, Behar J. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterology* 1977;72(6):1312-6.
2. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an aminoacid- based formula. *Gastroenterology* 1995;109(5):1503-12.
3. Arias Á, Pérez-Martínez I, Tenías JM, et al. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:3–15.
4. Hirano I, Moy N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut.* 2013;62:489-495.
5. Dellon ES, Cotton CC, Gebhart JH, et al. Accuracy of the eosinophilic esophagitis endoscopic reference score in diagnosis and determining response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:31–39.
6. Garcia-Compean D, Gonzalez Gonzalez JA, Marrufo Garcia CA, Flores Gutierrez JP, Barboza Quintana O, Galindo Rodriguez G, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective study. *Dig Liver Dis.* 2011;43:204-8.
7. Kapel RC, Miller JK, Torres C, Aksoy S, Lash R, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology.* 2008;134:1316-21.
8. Molina-Infante J, Gonzalez-Cordero PL, Arias A, Lucendo AJ. Update on dietary therapy for eosinophilic esophagitis in children and adults. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Feb;11(2):115-123.
9. Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy.* 2016;71:611–620.
10. Arias A, Gonzalez-Cervera J, Tenias JM, et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2014;146:1639–1648.
11. Rothenberg ME. Molecular, genetic, and cellular bases for treating eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2015;148:1143–1157.
12. Erwin EA, James HR, Gutekunst HM, et al. Serum IgE measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104:496.

13. Roy-Ghanta S, Larosa DF, Katzka DA. Atopic characteristics of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:531–535.
14. Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology*. 2014;147:602–609.
15. Sánchez-García S, Del Río PR, Escudero C, et al. Possible eosinophilic esophagitis induced by milk oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:155–157.
16. Miehlke S, Alpan O, Schröder S, et al. Induction of eosinophilic esophagitis by sublingual pollen immunotherapy. *Case Rep Gastroenterol*. 2013;7:363–368.
17. Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113:624–629.
18. Lingblom C, Käppi T, Bergquist H, Bove M, Arkel R, Saalman R, Wennerås C. Differences in eosinophil molecular profiles between children and adults with eosinophilic esophagitis. *Allergy*. 2017.
19. Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, Collins MH, Furuta GT, Hirano I, et al. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. *Allergy*. 2012;67(4):477-90.
20. Johnsson M, Bove M, Bergquist H, Olsson M, Fornwall S, Hassel K, et al. Distinctive blood eosinophilic phenotypes and cytokine patterns in eosinophilic esophagitis, inflammatory bowel disease and airway allergy. *J Innate Immun*. 2011;3(6):594-604.
21. Lingblom C, Bergquist H, Johnsson M, Sundstrom P, Quiding-Jarbrink M, Bove M, et al. Topical corticosteroids do not revert the activated phenotype of eosinophils in eosinophilic esophagitis but decrease surface levels of CD18 resulting in diminished adherence to ICAM-1, ICAM-2, and endothelial cells. *Inflammation*. 2014;37(6):1932- 44.
22. Nguyen T, Gernez Y, Fuentebella J, Patel A, Tirouvanziam R, Reshamwala N, et al. Immunophenotyping of peripheral eosinophils demonstrates activation in eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(1):40-7.
23. Lingblom C, Andersson J, Ingelsten M, Bergquist H, Bove M, Saalman R, et al. Eosinophils from eosinophilic esophagitis patients have T cell suppressive capacity and express FOXP3. *Clin Exp Immunol*. 2016; Nov 5
24. Aceves SS, Newbury RO, Dohil MA, Bastian JF, Dohil R. A symptom scoring tool for identifying pediatric patients with eosinophilic esophagitis and correlating symptoms with inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103:401-6.

25. Mukkada VA, Haas A, Maune NC, Capocelli KE, Henry M, Gilman N, et al. Feeding dysfunction in children with eosinophilic gastrointestinal diseases. *Pediatrics*. 2010;126:672-7.
26. Desai TK, Stecevic V, Chang CH, Goldstein NS, Badizadegan K, Furuta GT. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc*. 2005;61:795-801.
27. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):3-20.
28. Mackenzie SH, Go M, Chadwick B, Thomas K, Fang J, Kuwada S, et al. Eosinophilic oesophagitis in patients presenting with dysphagia—a prospective analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:1140-6.
29. 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.
30. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, Hernandez-Alonso M, Mateos JM, Fernandez-Bermejo M, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:110-7.
31. Poh CH, Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, Willis MR, Hargadon D, Noelck N, et al. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(1):28-34.
32. Sayej WN, Patel R, Baker RD, Tron E, Baker SS. Treatment with high-dose proton pump inhibitors helps distinguish eosinophilic esophagitis from noneosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49:393-9.
33. Kedika RR, Souza RF, Spechler SJ. Potential anti-inflammatory effects of proton pump inhibitors: a review and discussion of the clinical implications. *Dig Dis Sci*. 2009;54:2312-7.
34. Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N, Melin-Aldana H, Li BU, Hirano I. Histopathologic Variability in Children With Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:716-21.
35. Kirsch R, Bokhary R, Marcon MA, Cutz E. Activated mucosal mast cells differentiate eosinophilic (allergic) esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44:20-6.
36. Vicario M, Blanchard C, Stringer KF, Collins MH, Mingler MK, Ahrens A, et al. Local B cells and IgE production in the oesophageal mucosa in eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2010;59:12-20.

37. Mueller S, Neureiter D, Aigner T, Stolte M. Comparison of histological parameters for the diagnosis of eosinophilic oesophagitis versus gastro-oesophageal reflux disease on oesophageal biopsy material. *Histopathology*. 2008;53:676-84.
38. Lucendo AJ, Bellon T, Lucendo B. The role of mast cells in eosinophilic esophagitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20:512-8.
39. Rocha R, Vitor AB, Trindade E, et al. Omalizumab in the treatment of eosinophilic esophagitis and food allergy. *Eur J Pediatr*. 2011;170:1471–1474.
40. Loizou D, Enav B, Komlodi-Pasztor E, et al. A pilot study of omalizumab in eosinophilic esophagitis. *Plos One*. 2015;10(3):e0113483.
41. 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;98:777–782.
42. Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, et al. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:759–766.
43. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, et al. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:363–368.
44. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:461–467.
45. Van Rhijn BD, Vlieg-Boerstra BJ, Versteeg SA, et al. Evaluation of allergen-microarray-guided dietary intervention as treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1095–1097.
46. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1097–1102.
47. Rodríguez-Sánchez J, Gómez Torrijos E, López Viedma B, et al. Efficacy of IgE-targeted vs empiric six-food elimination diets for adult eosinophilic oesophagitis. *Allergy*. 2014;69:936–942.
48. Kagalwalla AF, Shah A, Li BUK, et al. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53:145–149.
49. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, et al. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: a prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1093–9.

50. Kagalwalla A, Amsden K, Makhija MM, et al. A multicenter study assessing the clinical, endoscopic and histologic response to four food elimination diet for the treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2015;148(4 Suppl 1):S-30.
51. Molina-Infante J, Modolell I, Alcedo J, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: the 2-4-6 study. *United Eur Gastroenterol J*. 2016;4(Suppl 1):A-126.
52. Kagalwalla AF, Amsden K, Shah A, et al. Cow's milk elimination: a novel dietary approach to treat eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55:711-716.
53. Kruszewski PG, Russo JM, Franciosi JP, et al. Prospective, comparative effectiveness trial of cow's milk elimination and swallowed uticasone for pediatric eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus*. 2016;29:377-384.
54. Lucendo AJ. Meta-analysis-based guidance for dietary management in eosinophilic esophagitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015;17:464.
55. Lucendo AJ, Molina-Infante J. Limitation of symptoms as predictors of remission in eosinophilic esophagitis: the need to go beyond endoscopy and histology. *Gastroenterology*. 2016;150:547-549.
56. Pentiuik S, Putnam PE, Collins MH, et al. Dissociation between symptoms and histological severity in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48:152-160.
57. Dellon ES, Rusin S, Gebhart JH, et al. Utility of a noninvasive serum biomarker panel for diagnosis and monitoring of eosinophilic esophagitis: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:821-827.
58. Cianferoni A, Spergel J. Eosinophilic Esophagitis: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;50(2):159-74.
59. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1640-8.
60. Ciprandi G, Fenoglio D, Cirillo I, Vizzaccaro A, Ferrera A, Tosca MA, et al. Induction of interleukin 10 by sublingual immunotherapy for house dust mites: a preliminary report. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95:38-44.
61. Rothenberg ME. Biology and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2009;137(4): 1238-1249.
62. Assa'ad AH, Putnam PE, Collins MH, Akers RM, Jameson SC, Kirby CL et al. Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: An 8-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Mar;119(3):731-8.

63. Lucendo AJ, Arias Á, Redondo-González O, Molina-Infante J. Quality assessment of clinical practice guidelines for eosinophilic esophagitis using the AGREE II instrument. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr;11(4):383-390.
64. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE. Eosinophilic Esophagitis in Children and Adults: A Systematic Review and Consensus Recommendations for Diagnosis and Treatment. *Gastroenterology*. 2007 Oct;133(4):1342-63.
65. Straumann A, Schoepfer A: Update on basic and clinical aspects of eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2014;63:1355-1363.