

ARTIGO DE REVISÃO

Esofagite eosinofílica e alergia

Filipa Sousa^{a,*}, Ana Célia Costa^b e Manuel Barbosa^b

^a *Unidade de Imunoalergologia, Hospital Central Funchal, Funchal, Madeira, Portugal*

^b *Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE, Lisboa, Portugal*

Recebido a 2 de dezembro de 2011; aceite a 30 de abril de 2012

Disponível na Internet a 18 de setembro de 2012

PALAVRAS-CHAVE

Alergénios
alimentares;
Alergia;
Esofagite eosinofílica

Resumo A esofagite eosinofílica (EEo) é uma doença inflamatória crónica do esófago, de carácter emergente, mediada imunologicamente e caracterizada por sintomas relacionados com disfunção esofágica e infiltração da mucosa esofágica por eosinófilos. É essencial excluir outras patologias que correm com infiltração da mucosa esofágica por eosinófilos. As respostas alérgicas a alimentos e a aeroalergénios têm sido cada vez mais implicadas na etiologia desta doença, pelo que a avaliação alergológica tem um papel relevante no estudo dos doentes com EEo. A identificação de sensibilização alérgica pode otimizar o tratamento, nomeadamente na orientação de dietas de evicção, associadas aos corticosteroídeos tópicos e, em casos mais graves, corticosteroídeos orais e dilatação esofágica. A história natural não é ainda bem conhecida mas parece ter um carácter crónico e recidivante. Atualmente, não existem diretrizes definidas para o tratamento ou seguimento destes doentes.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

KEYWORDS

Food allergens;
Allergy;
Eosinophilic
esophagitis

Eosinophilic esophagitis and allergy

Abstract Eosinophilic esophagitis is an esophageal chronic inflammatory disorder of emerging character, immune-mediated and characterized by symptoms related to esophageal dysfunction and esophageal mucosal infiltration by eosinophils. It is essential to exclude other pathologies that course with a mucosal infiltration by eosinophils. Allergic responses to food and aeroallergens have been increasingly implicated in the etiology of this disease, so that the allergological evaluation plays an important role in the study of these patients. The identification of allergic sensitization can optimize treatment, namely in dietary counseling, associated with swallowed corticosteroids and, in more severe cases, oral corticosteroids and esophageal dilatation. The natural history is not yet well known but seems to be chronic and relapsing. Currently, there are no set guidelines for the treatment or follow-up of these patients.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: filipasjf@gmail.com (F. Sousa).

Introdução

A EEO é uma doença inflamatória do esôfago de caráter crônico, que nos últimos 30 anos tem vindo progressivamente a ser mais reconhecida. Em 1977, foi publicado o primeiro caso de inflamação eosinofílica esofágica num homem de 51 anos com gastroenterite eosinofílica (GEE)¹. Durante a década de 80, foram descritos os primeiros casos de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) com infiltrado eosinofílico na mucosa esofágica que não respondiam à terapêutica antirrefluxo convencional². O primeiro artigo de EEO como entidade clínica distinta da GEE e DRGE foi publicado em 1993, sendo reportada uma série de casos de doentes com queixas de disfagia, infiltração eosinofílica acentuada em biópsias esofágicas e uma pHmetria de 24 h normal³. Deste então, tem-se assistido a um número crescente de casos publicados e à tentativa de uniformização dos critérios de diagnóstico. A incidência e a prevalência têm vindo a aumentar, quer na idade pediátrica, quer na idade adulta. Pensa-se que este incremento resulta não só do aumento do índice de suspeição clínica, mas também do aumento generalizado da patologia alérgica, dado que cada vez mais as respostas alérgicas têm vindo a ser implicadas na patogénese da EEO. Na literatura, tem surgido um número crescente de evidências de que a EEO pode ser uma manifestação de doença alérgica, parecendo estar envolvido um mecanismo misto, IgE e não-IgE mediado (celular).

Com este artigo, os autores pretendem rever a literatura no que diz respeito à EEO, focando a abordagem diagnóstica e salientando o papel cada vez mais relevante da alergia na etiologia desta entidade e a importância do estudo alergológico, bem como as suas possíveis implicações na abordagem terapêutica desta patologia.

Definição

A EEO é considerada uma doença crónica do esôfago, mediada imunologicamente/antígenos, clinicamente caracterizada por sintomas de disfunção esofágica e histologicamente por uma inflamação com predomínio de eosinófilos (≥ 15 eosinófilos/campo de grande ampliação), em uma ou mais biópsias. É ainda, a favor do diagnóstico de EEO, uma boa resposta ao tratamento com corticoide tópico deglutido, à dieta de evicção ou a ambos⁴.

É necessário excluir outras patologias que possam levar à infiltração da mucosa esofágica por eosinófilos embora normalmente em menor número, tais como: GEE, DRGE, doença inflamatória intestinal, infeções parasitárias, síndrome hipereosinofílica, doenças do tecido conjuntivo e candidíase esofágica⁵.

Epidemiologia

Na idade pediátrica, um estudo norte-americano mostrou uma incidência de EEO de 12,8 casos/100 000 habitantes/ano e uma prevalência de 43/100 000 habitantes, tendo-se verificado um aumento na prevalência de 4 vezes em 3 anos⁶. No adulto, um estudo suíço revelou uma incidência de EEO de 1,7 casos/100 000 habitantes/ano e uma prevalência de 30/100 000 habitantes, tendo ocorrido também um aumento na prevalência de 15 vezes em 18 anos⁷. Neste estudo,

o aumento da prevalência de EEO parece resultar de um aumento real da prevalência e não apenas de uma maior da suspeição clínica. A EEO afeta mais frequentemente o sexo masculino (mais de 70%)^{8,9}. A raça caucasiana parece ser a mais afetada, apesar de ainda não existirem estudos suficientes que comprovem este facto⁹.

Etiologia e patogénese

Um dos fatores responsáveis por a EEO ser, atualmente, considerada uma doença emergente parece incluir-se no contexto do aumento generalizado da patologia alérgica, dado que cada vez mais as respostas alérgicas têm vindo a ser implicadas na patogénese desta doença.

Os indivíduos atópicos parecem ter uma maior predisposição genética para desenvolver EEO, sendo os alérgenos ambientais (alérgenos alimentares e aeroalérgenos) potenciais contribuidores. Na literatura, tem surgido um número crescente de evidências sobre a importância das respostas alérgicas na etiopatogenia desta doença. Cerca de 40 a 80% dos doentes com EEO têm história pessoal e 60% história familiar de atopia¹⁰. Frequentemente é detetada sensibilização a aeroalérgenos e/ou a alérgenos alimentares. Na criança, a sensibilização a aeroalérgenos é cerca de 79% e a alérgenos alimentares 75%⁹; no adulto, a sensibilização a aeroalérgenos é de aproximadamente 93% e a alérgenos alimentares 50%¹¹. Em 20 a 100% das crianças e em até 50% dos adultos tem-se verificado a existência de eosinofilia periférica e em 60 a 78% dos casos uma elevação da IgE total⁵. Yamazaki et al.¹² quantificaram a expressão de interleucina (IL) 5 e 13 em adultos com EEO. Aeroalérgenos e alérgenos alimentares, incluindo ácaros do pó doméstico, pólenes como a artemísia e fungos como o *Aspergillus*, leite e soja, induziam nestes doentes uma produção de IL-5 significativamente superior à dos controlos atópicos, sugerindo que ambos os alérgenos, inalatórios e alimentares, podem ter um papel importante na patogénese da EEO em adultos.

A eficácia clínica e histológica das dietas de evicção de determinados alimentos¹³ e das dietas elementares¹⁴ fundamenta o papel da alergia nesta patologia, existindo até à data mais evidência na criança do que no adulto. As variações sazonais paralelas da inflamação eosinofílica esofágica e brônquica apoiam igualmente o papel dos aeroalérgenos na patogénese desta doença¹⁵.

Paralelamente, tem sido reportada a existência de predisposição genética. Cerca de 10% dos pais de doentes com EEO têm história de estenoses esofágicas e 8% confirmação histológica de EEO⁶. Polimorfismos no gene humano CCL26 (eotaxina-3) foram associados a um aumento da suscetibilidade para EEO¹⁶.

O papel do esôfago no processo de sensibilização ainda não está bem estabelecido. Não se sabe se esta ocorre primariamente no esôfago ou se surge infiltração eosinofílica após sensibilização noutra local do trato digestivo ou no trato respiratório¹⁷. O número de linfócitos T, células dendríticas e mastócitos está aumentado na camada epitelial do esôfago destes doentes, bem como as citocinas de perfil Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13) e a eotaxina 3^{18,19}. O mecanismo de ativação dos basófilos, com conseqüente libertação de histamina e outros mediadores e migração de eosinófilos,

não está claro mas não parece ser exclusivamente mediado pela IgE²⁰. Os eosinófilos e os diferentes mediadores inflamatórios que estes libertam desenvolvem e perpetuam o processo inflamatório local, levando a alterações macroscópicas e histológicas, bem como a alterações estruturais e funcionais¹⁷.

Manifestações clínicas, endoscópicas e histológicas

As manifestações clínicas variam de acordo com a idade. Na idade pediátrica, a recusa alimentar, a dor abdominal, as náuseas e os vômitos são sintomas frequentes; por vezes, também surge má progressão ponderal. No adulto, os sintomas predominantes são a disfagia, a impação alimentar e a pirose⁵.

Os aspetos endoscópicos que surgem mais frequentemente nestes doentes, apesar de não serem patognomónicos, são edema e friabilidade da mucosa do esófago, estrias longitudinais, ponteados ou exsudados esbranquiçados, anéis circulares fixos ou transitórios que podem dar o aspeto de «traquealização» do esófago e estreitamento do lúmen. No entanto, alguns estudos têm reportado uma aparência normal da mucosa em 17 a 30% dos doentes. O consenso de 2011 recomenda a realização de 2 a 4 biópsias do esófago proximal e distal, para além de biópsias do antro gástrico e do duodeno nas crianças, para excluir outras causas de eosinofilia esofágica e nos adultos apenas quando houver clínica ou achados endoscópicos sugestivos de patologia gastrointestinal⁴.

As alterações histológicas sugestivas de EEO são: a presença de 15 ou mais eosinófilos intraepiteliais por CGA, microabcessos eosinofílicos, distribuição superficial dos eosinófilos, hiperplasia da zona basal. Com o novo consenso de 2011, passou-se a incluir um pequeno número de doentes com uma história clínica muito sugestiva de EEO, com menos de 15 eosinófilos por CGA, mas que apresentavam os outros achados histológicos de inflamação eosinofílica referidos anteriormente ou grânulos eosinofílicos extracelulares⁴.

Avaliação alergológica

Vários estudos têm demonstrado que a EEO pode ser causada por múltiplos alérgenos alimentares, através de um mecanismo imunológico de hipersensibilidade mista, mediado por IgE (hipersensibilidade tipo I) e por células (hipersensibilidade tipo IV ou tardia), sobretudo os linfócitos T^{13,14,21,22}. Deste modo, após confirmação do diagnóstico de EEO, é importante a avaliação alergológica, de forma a detetar a sensibilização a possíveis alérgenos (alimentares ou aeroalérgenos)⁴.

Os testes cutâneos por picada (TCP), com leitura imediata aos 15-20 min, avaliam a sensibilização a alérgenos mediada por IgE e são os que têm maior sensibilidade. Os alimentos em que parece estar implicado um mecanismo mediado por IgE são: o leite de vaca, ovo, soja, amendoim, trigo, arroz, marisco, peixe, tomate, leguminosas (ervilhas e feijão), carne de vaca e carne de frango/galinha²³.

Os testes epicutâneos, com leitura tardia às 48 e 96 horas, permitem detetar sensibilização mediada por células a alimentos, como o leite vaca, o ovo, o trigo, o milho, o arroz,

a aveia, a soja, a batata, a carne de vaca e a carne de frango/galinha²³.

A associação dos TCP com os testes epicutâneos parece aumentar a sensibilidade na deteção de sensibilização para os alimentos mais frequentemente implicados na esofagite eosinofílica e tem um bom valor preditivo negativo (88-100%) para todos os alimentos exceto para o leite (41%)²⁴.

O doseamento sérico de IgE específica para alimentos não parece correlacionar-se com o resultado histológico da evicção do alérgeno alimentar, não sendo recomendado na avaliação alergológica inicial com o objetivo de instituir as dietas alimentares.

Por outro lado, a possibilidade de sensibilização a aeroalérgenos deverá ser avaliada através dos TCP, dado que pode estar implicada na patogénese ou nos períodos de agravamento/exacerbação da EEO. Além disso, como os doentes com EEO têm uma elevada incidência de outras patologias alérgicas, a avaliação alergológica permite otimizar a abordagem terapêutica destas doenças, necessária em todos os doentes com EEO⁴.

A avaliação laboratorial não parece ter valor diagnóstico mas existem 2 parâmetros que podem ser informativos da presença de inflamação eosinofílica associada à sensibilização alérgica: a eosinofilia periférica que surge em até 50% dos doentes e a elevação da IgE total sérica em 60 a 78% dos doentes⁵. No entanto, não existem, até à data, dados suficientes que fundamentem a utilização destes parâmetros como indicadores de inflamação eosinofílica da doença⁴.

História natural

A demora que normalmente existe entre o início dos sintomas e o diagnóstico é em média 4,3 anos (1-13 anos). A EEO tem um caráter crónico e recidivante, sendo a atividade da doença muito variável. Tem sido sugerida uma flutuação da atividade da doença dependente da exposição a aeroalérgenos, nomeadamente pólenes¹⁵. Podem surgir complicações, nomeadamente alterações estruturais como fibrose ou estenose que podem ser irreversíveis, bem como alterações funcionais. Até à data, não houve associação a neoplasias malignas²⁵.

Tratamento

A importância de tratar estes doentes prende-se com 3 vertentes: melhoria da qualidade de vida, diminuição do risco de lesões esofágicas graves que levem ao impacto alimentar e prevenção da lesão do órgão causada pelo *remodeling* tecidual²⁶.

O tratamento incide na dieta alimentar, tratamento farmacológico e tratamento endoscópico. Existem 3 tipos de dietas de evicção: dieta de evicção dos alimentos reconhecidos como mais alérgicos tais como leite, ovo, peixe, marisco, frutos secos, amendoim, soja e trigo (eficácia 74%), a dieta orientada pelos resultados da avaliação alergológica (eficácia 76%) e a dieta elementar, baseada numa fórmula de aminoácidos (eficácia 88 a 100%)^{13,21,27}. Nos últimos anos, tem-se demonstrado a eficácia clínica e histológica destas dietas, sobretudo nas crianças²⁸. No entanto, num estudo realizado em adultos, verificou-se que a dieta de evicção dos

alimentos reconhecidos como mais alergénicos tinha uma eficácia de 78%²².

A dieta elementar, aplicável habitualmente nas crianças, apesar de ser a mais eficaz, é aquela que é mais difícil de cumprir. Por um lado, pelas restrições alimentares subjacentes e, por outro, pela necessidade de ingestão de grandes volumes de fórmulas elementares, para que não surjam défices calóricos/nutricionais. A dieta de evicção dos alimentos reconhecidos como mais alergénicos e a dieta orientada pelos resultados da avaliação alergológica são mais práticas²⁹. No entanto, a primeira, dada a grande diversidade de alimentos a evitar, condiciona uma dieta muito restritiva e, eventualmente, desnecessária, podendo também condicionar deficiências nutricionais. Além disso, a eficácia parece ser ligeiramente superior para a dieta orientada pelo estudo alergológico (76 versus 74%), como referido anteriormente.

Após a remissão da doença os alimentos devem ser reintroduzidos na dieta de forma gradual, mantendo aqueles que não levam a recorrência²⁹.

A evicção prolongada de alimentos para os quais existe uma sensibilização assintomática, pode levar à ocorrência de reações sistémicas IgE mediadas, aquando da sua reintrodução na dieta. Assim, é aconselhável a realização de TCP e doseamento de IgE específicas séricas para os alergénicos que foram positivos nos TCP, antes e depois de uma dieta de evicção alimentar ou dieta elementar, de modo a determinar a possibilidade de risco de reações alérgicas IgE mediadas, na altura da reintrodução dos alimentos²⁹.

Na reintrodução dos alimentos é necessário ter em conta: a possibilidade de uma reação imediata, a recorrência da eosinofilia esofágica, o valor nutricional dos alimentos implicados e o desejo dos doentes de ingerir os alimentos. Alguns alimentos podem ter que ser permanentemente evitados.

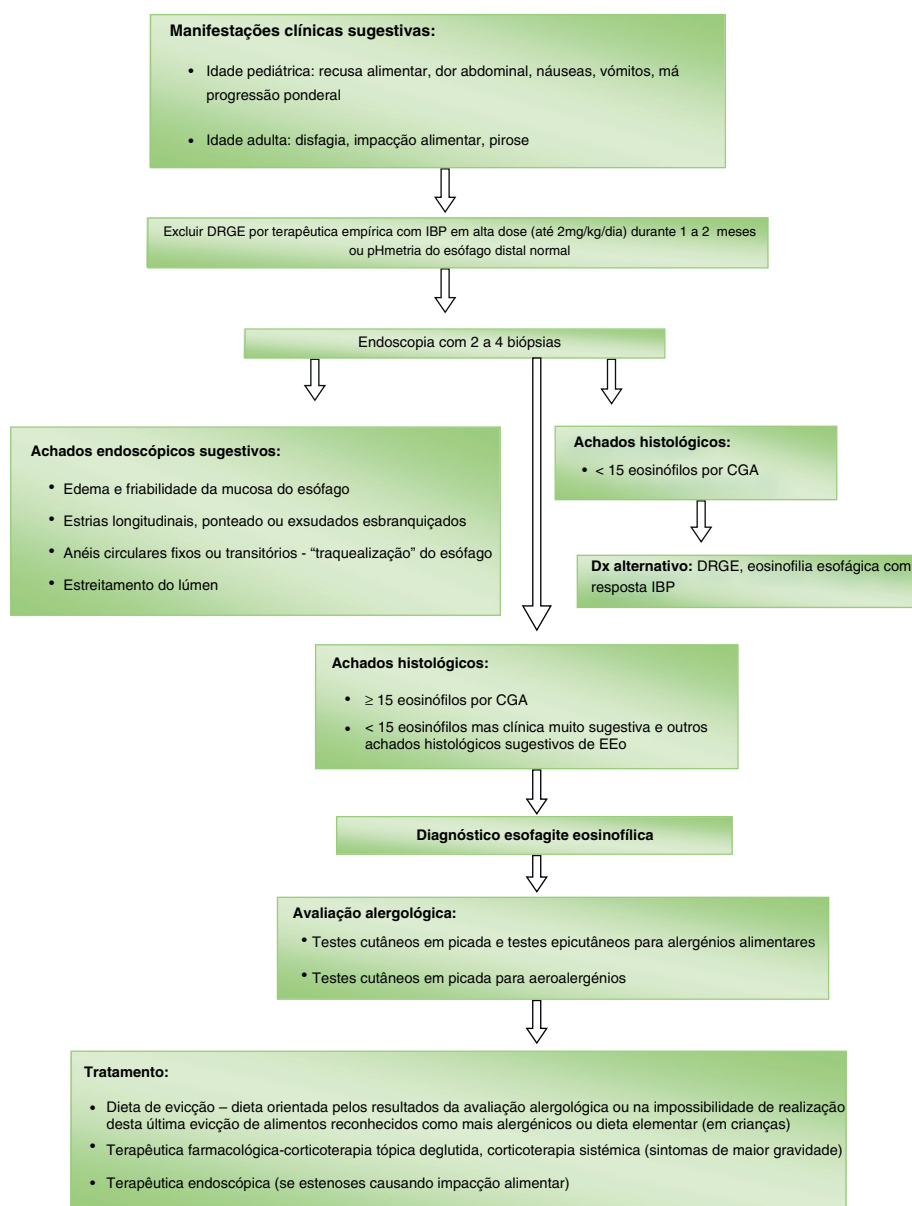


Figura 1 Abordagem do doente com suspeita de esofagite eosinofílica (adaptado de Jay A. Lieberman, Mirna Cheha).

Deste modo, é muito importante que estas dietas sejam orientadas por uma equipa multidisciplinar que inclua um médico imunoalergologista com experiência em alergia alimentar e um dietista/nutricionista²⁹.

A corticoterapia tópica tem sido utilizada com evidências de uma boa resolução clínica e histológica, sendo a mais utilizada a fluticasona deglutida (inalador pressurizado) aproximadamente durante 6 a 8 semanas. Outro corticoide tópico recomendado é o budesonido viscoso oral mas não está disponível no mercado nacional. O fármaco deve ser colocado na boca e depois deglutido. O doente não deve comer nem beber nos 30 minutos subsequentes à administração do corticoide⁵. Segundo o consenso de 2011, a dose pediátrica de fluticasona pode variar entre 88-440 µg 2 a 4 vezes por dia e no adolescente/adulto 440-880 2 vezes por dia⁴. Apesar de eficaz e bem tolerada, após interrupção, surgem recidivas em até 50% dos casos, o que obriga a reiniciar terapêutica. A incidência de efeitos secundários é desconhecida, embora a candidíase esofágica tenha sido reportada³⁰. Após se conseguir uma melhoria clinicopatológica, pode ser necessário manter a corticoterapia tópica a longo prazo. Isto deve ser individualizado caso a caso de acordo com a gravidade da doença.

Os corticosteroides sistémicos, nomeadamente a prednisolona na dose de 1 a 2 mg/kg/dia, no máximo até 60 mg/dia, só devem ser usados em situações em que é necessário alívio sintomático urgente: disfagia grave, esófago com calibre diminuído sem indicação para dilatação esofágica por risco de perfuração, perda de peso, incapacidade de ingestão de alimentos. Estão associados a elevada eficácia clínica e histológica, mas a taxa de recidiva é muito acentuada. Não está recomendado o seu uso a longo prazo dado os seus efeitos secundários⁵.

Os inibidores da bomba de protões podem ser úteis nos doentes com EEO e que têm concomitantemente DRGE, bem como num subgrupo de doentes que apresentam uma eosinofilia esofágica que responde a este grupo de fármacos. Ainda não é bem conhecido o mecanismo envolvido e devem ser utilizados sempre como coterapia e nunca de forma isolada. A dose indicada nas crianças é 1 mg/kg/dose, 2 vezes por dia e nos adultos, 20-40 mg, uma ou 2 vezes por dia durante 8 a 12 semanas⁴.

Os antagonistas dos leucotrienos (motelukaste) têm sido utilizados com efeitos benéficos em termos de melhoria clínica mas sem melhoria histológica⁵.

Mais recentemente tem surgido o uso de anticorpos monoclonais, tal como o anti-IL-5 (mepolizumab) que neutraliza a IL-5, reduzindo a inflamação tecidual esofágica. Os estudos têm revelado eficácia clínica e histológica³¹. No entanto ainda são necessários mais ensaios clínicos que aprovem o seu uso na prática clínica⁵.

A dilatação esofágica está indicada quando surgem sintomas secundários à estenose esofágica, causando disfagia e impacto alimentar. No entanto, está associada ao risco de hemorragia, perfuração e dor torácica⁵. Nas estenoses menos graves pode, inicialmente, tentar-se uma dieta de evicção ou terapêutica farmacológica antes de um procedimento mais invasivo. No caso de estenoses cerradas deve proceder-se de imediato à dilatação⁴.

A figura 1 resume a abordagem clínica, diagnóstica e terapêutica no caso de suspeita de EEO.

Seguimento

Relativamente ao seguimento dos doentes com EEO, não existe um consenso. Alguns autores defendem a realização periódica de EDA com biópsias enquanto outros sugerem o estudo histológico apenas se ocorrer alteração nos sintomas, adesão à terapêutica ou, se for necessário, tomar decisões terapêuticas^{5,25}. A primeira EDA com biópsias deve ser realizada no mínimo 4 a 8 semanas após início da terapêutica⁵.

Conclusões

A esofagite eosinofílica é uma patologia emergente, atualmente com critérios de diagnóstico bem definidos. No entanto, a sua história natural, o tratamento a longo prazo e a monitorização destes doentes ainda não estão bem definidos. O diagnóstico precoce exige um elevado índice de suspeição e é fundamental para prevenir potenciais complicações.

As respostas alérgicas parecem ter um papel fulcral na etiopatogenia desta doença e a avaliação alergológica tem assumido um papel cada vez mais importante na abordagem diagnóstica e terapêutica destes doentes. Deste modo, a avaliação otimizada da EEO requer uma equipa médica multidisciplinar, incluindo gastroenterologistas e imunoalergologistas.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Dobbins JW. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterology*. 2007;133:1342-63.
2. Winter HS, Madara JL, Stafford RJ, Grand RJ, Quinlan JE, Goldman H. Intraepithelial eosinophils: a new diagnostic criterion for reflux esophagitis. *Gastroenterology*. 1982;83:818-23.
3. Attwood SE, Smyrc TC, Demmester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci*. 1993;38:109-16.
4. 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;128:3-20.
5. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al. First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium (FIGERS) Subcommittees Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2007;133:1342-63.
6. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med*. 2004;351:940-1.
7. Straumman A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:418-9.
8. Pasha SF, Dibaie JK, Kim HJ, De Petris G, Crowell MD, Fleischer DE, et al. Patient characteristics, clinical, endoscopic, and histologic findings in adult eosinophilic esophagitis: a case series and systematic review of the medical literature. *Dis Esophagus*. 2007;20:311-9.
9. 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;119:731-8.

10. Swoger JM, Weiler CR, Arora AS. Eosinophilic esophagitis: is it all allergies? *Mayo Clin Proc.* 2007;82:1541–9.
11. Penfield JD, Lang DM, Goldblum JR, Lopez R, Falk GW. The role of allergy evaluation in adults with eosinophilic esophagitis. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:22–7.
12. Yamazaki K, Murray JA, Arora AS. Allergen-specific in vitro cytokine production in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Dig Dis sci.* 2006;51:1934–41.
13. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Clin Immunol.* 2005;95:336–43.
14. Liacouras CA, Spergel JM, Rucheli 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.
15. Fogg MI, Ruchelli E, Spergel MJ. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:796–7.
16. Blanchard C, Wang N, Stringer KF. Eotaxin-3 and uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest.* 2006;116:536–47.
17. Nielsen RG, Husby S. Eosinophilic esophagitis: epidemiology, clinical aspects, and association to allergy. *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* 2007;45:281–9.
18. Straumann A, Bauer M, Fisher B, Blaser K, Simon HU. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a T(H)2-type allergic inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:954–61.
19. Blanchard C, Wang N, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics, and therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:1054–9.
20. Lucendo AJ, Béllon T, Lucendo B. The role of mast cells in eosinophilic esophagitis. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2009;20:512–8.
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. Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B. A prospective clinical trial of six food elimination diet and reintroduction of causative agents in adults with eosinophilic esophagitis [abst]. *Gastroenterology.* 2008;134 Suppl. 1:A104–5.
23. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:363–8.
24. Spergel JM, Brown-Whitehorn T, Beausoleil JL, Shuker M, Liacouras CA. Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:509–11.
25. Straumman A, Spichtin HP, Grize L, Bucker KA, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow up of 30 adult patients for up to 11,5 years. *Gastroenterology.* 2003;125:1660–9.
26. Schoepfer AM, Simon D, Strauman A. Eosinophilic esophagitis: latest intelligence. *Clin Exp Allergy.* 2011;41:630–9.
27. 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.
28. Rizo Pascual JM, De La Hoz Caballer B, Redondo Verge C, Terrados Cepeda S, Roy Ariño G, Riesco López JM, et al. Allergy assessment in children with eosinophilic esophagitis. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2011;21:59–65.
29. Lieberman JA, Chehade M. Eosinophilic esophagitis: diagnosis and management. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2012;32:67–81.
30. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:165–73.
31. Stein ML, Collins 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.