

# L'esofagite eosinofila

## Che cos'è? Quando sospettarla? Come trattarla? La nostra esperienza

JENNY BUA, FEDERICO MARCHETTI, ISABELLA GIUSEPPIN, MIRIS MARANI\*, VINCENZO VILLANACCI\*\*, EGIDIO BARBI, STEFANO MARTELOSSI, ALESSANDRO VENTURA

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

\*Dipartimento di Pediatria, Ospedale Bufalini, Cesena

\*\*Servizio di Anatomia Patologica, Ospedale dei Bambini, Brescia

*Descrizione di una malattia rara-ma-non-troppo, probabilmente sottostimata, con presentazione di otto casi personali e revisione della letteratura. La malattia, idiopatica per definizione, va considerata espressione di una reazione locale ad aero/trafoallergeni e risponde sia agli steroidi che alla dieta di eliminazione.*

### PERCHÉ PARLARE DI ESOFAGITE EOSINOFILA?

Nonostante la prima descrizione di esofagite eosinofila (EE) risalga al 1978<sup>1</sup>, è solo negli ultimi 20 anni che è stata riconosciuta come entità a sé stante ed è da allora che le segnalazioni di casi, sia in età pediatrica che negli adulti, sono diventate sempre più numerose. L'EE è la prima causa di disfagia per i cibi solidi specie in età pediatrica ma anche nella popolazione adulta<sup>2</sup>. È caratterizzata da un infiltrato denso di eosinofili a livello della mucosa esofagea, tipicamente nel suo tratto prossimale e medio.

L'EE viene classificata fra le cosiddette *malattie gastrointestinali eosinofile primarie (Eosinophilic Gastro-Intestinal Disorder, EGID)*, malattie che coinvolgono primariamente il tratto gastrointestinale con un infiltrato ricco di eosinofili al di fuori dell'intervento di cause note di eosinofilia<sup>3</sup> come allergie alimentari, infezioni parassitarie, reflusso gastroesofageo (RGE), malattie infiammatorie croniche, malignità. Bisogna però ricordare che mentre è normale il riscontro di eosinofili a li-

### EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS IN CHILDREN

(Medico e Bambino 2007;26:500-508)

#### Key words

*Eosinophilic esophagitis, Children, Clinical presentation, Pathophysiology, Therapy*

#### Summary

*Eosinophilic esophagitis (EE) is the leading cause of dysphagia in children. Long underestimated in the past, it is nowadays reported with increasing frequency both in paediatric and adult gastroenterology. However, its natural history, its pathogenesis and most efficacious therapy are far from being clear. The Authors review EE clinical presentation in children, how to diagnose it and what is the evidence supporting its available treatment options. They also report their clinical experience of 8 new EE cases diagnosed during a 3 year-period.*

vello della lamina propria di stomaco, intestino tenue, colon, in condizioni normali gli eosinofili sono del tutto assenti nell'esofago, e il loro riscontro è quindi sempre segno di patologia<sup>4</sup>. In *Tabella I* sono riportate le possibili cause di riscontro di infiltrati eosinofili a livello esofageo.

### QUANTO FREQUENTE È L'ESOFAGITE EOSINOFILA?

L'EE è una malattia rara (per cui nel nostro Paese è prevista l'esenzione per

malattie rare al pari della sua "cugina" enteropatia eosinofila). Studi di popolazione condotti specie negli USA indicano un'incidenza di 1-4 casi per 10.000<sup>5</sup>, in aumento rispetto a valutazioni epidemiologiche eseguite in passato. Non è chiaro se questo incremento sia reale, o (come più probabile) sia dovuto a una migliore capacità diagnostica e conoscenza della stessa. Un recente studio australiano mostrerebbe un reale aumento della prevalenza dell'EE da 0,05 a 0,89 su 10.000 bambini fra il 1995 e il 2004<sup>6</sup>. In Italia in età pediatrica gli unici dati disponibili riguar-

dano la prevalenza dell'EE rispetto a tutti i casi di esofagite, stimata intorno al 3,5%. L'EE è più frequente nei maschi rispetto alle femmine con un rapporto di 4:1<sup>8</sup>.

### QUANDO LA DOBBIAMO SOSPETTARE?

L'età media alla diagnosi dell'EE in età pediatrica è fra i 7 e i 10 anni<sup>9</sup>. I sintomi che portano alla diagnosi sono numerosi, ma diversi a seconda dell'età del bambino. Nei bambini più piccoli sono frequenti sintomi aspecifici quali dolore addominale mal localizzato (30%), vomito (30%) e scarsa crescita (20%)<sup>9</sup>. Nel primo anno di vita è inoltre segnalato come sintomo di esordio il rifiuto del cibo ("food aversion") in bambini che presentano come sintomi di accompagnamento il vomito e la scarsa crescita<sup>9</sup>.

Negli adolescenti (ma anche nei bambini) due quadri clinici "classici" devono subito evocare il sospetto di EE. Il primo è la disfagia per i cibi solidi e/o liquidi e/o sensazione di intoppo di cibo ("food impaction") ricorrente. È frequente che i genitori descrivano il figlio affetto da EE come "un bambino che mangia molto lentamente, che beve a ogni boccone" (vedi *Box 1*, il caso di Pino). Il pediatra dovrà in questi casi fare attenzione a distinguere questo quadro da un disturbo di natura funzionale.

Il secondo, è quello di un RGE (bruciore retrosternale, vomito) che non risponde alla terapia antiacida o antiscietiva (vedi *Box 1*, il caso di Carlo). È interessante notare come nel caso in cui si esegua una pH-metria nel sospetto di un RGE, nella quasi totalità dei casi si troveranno dei tempi di reflusso normali<sup>10,11</sup>, e misurando il pH del reflusso lo si troverà alcalino<sup>11</sup>.

Altro elemento di sospetto è la frequente associazione, in particolare in età pediatrica, con una o più condizioni

atopiche. In letteratura è riportato che il 75% ha familiarità per atopia, il 57% soffre di rinocongiuntivite, il 37% di broncospasmo, il 46% di allergia alimentare (definita sia come positività a specifici allergeni alimentari ai prick test o ai RAST, sia come all'anamnesi riscontro di episodi di reazioni anafilattiche all'ingestione di uno specifico alimento)<sup>12</sup>. È frequente il riscontro (40-73%) di elevati livelli di IgE totali, di positività ai prick tests e al RAST sia ad allergeni alimentari che aeroallergeni<sup>12</sup>. La

### Box 1 - DUE CASI "DAL VERO" DI ESOFAGITE EOSINOFILA

**Carlo** è un ragazzo di 15 anni. È allergico alle graminacee con asma lieve controllato con cicli di budesonide per via inalatoria con distanziatore e Montelukast. Viene ricoverato in seguito a due episodi improvvisi di ematemesi. Carlo ci racconta che saltuariamente accusa piroso retrosternale e sensazione di nausea. Vista l'ematemesi, eseguiamo EGDS che mostra: "un'ulcera lineare alla giunzione del cardias (tipo Mallory Weiss), e mucosa gastrica e peripilorica iperemiche" ma anche "a livello di tutto l'esofago placche biancastre sia piccole che a nappo". Avviamo quindi terapia con omeprazolo e alla luce dell'aspetto endoscopico sospettiamo che Carlo abbia anche un'esofagite da *Candida* (forse favorita dalla terapia con budesonide per l'asma?). Aggiungiamo all'omeprazolo il fluconazolo. Successivamente però la coltura della biopsia esofagea nega la *Candida* e la terapia con fluconazolo viene interrotta. Carlo continua ad accusare bruciore retrosternale e la terapia con omeprazolo viene proseguita, ma senza beneficio. Finalmente arriva il risultato istologico della biopsia che mostra: "marcato incremento della componente infiammatoria costituita fondamentalmente da granulociti eosinofili, condizione compatibile con la diagnosi di EE di grado moderato". Eseguiamo RAST allargati per alimenti che mostrano classe III per caseina, noce, pomodori, arachidi, latte, granoturco, e classe IV per riso. Avviamo allora terapia con fluticasone dipropionato (*Fluspiral* da 250 mcg 1 puff per 2/die per 15 giorni e poi 1 puff /die per altri 15 giorni) "fatto" male, e dieta di eliminazione verso gli alimenti identificati ai RAST. La storia di Carlo continua: a un primo controllo sta bene e l'EGDS mostra un miglioramento, ma a distanza di 3 mesi, malgrado l'assenza di lesioni mucose macroscopiche all'EGDS, vi è un peggioramento dell'infiltrato eosinofilo. Decidiamo allora di avviare l'antileucotriene (*Montelukast* 10 mg/die) in associazione con la dieta. Purtroppo Carlo, a un controllo dopo 2 mesi, ci racconta di avere sensazione di impatto all'esofago superiore all'ingestione veloce di grandi quantità di cibo, ma non piroso né epigastralgie. L'EGDS mostra una ripresa della malattia a livello esofageo con "rigidità e presenza di strie biancastre sia circolari che trasversali e piccole placche biancastre lungo tutta la sua estensione". Vista la precedente risposta al fluticasone ingerito, lo riavviamo e aumentiamo la dose di antileucotriene a 30 mg/die.

**Pino**, come Carlo, ha 15 anni. La sua storia inizia però da quando ne ha solo 8, quando iniziano a comparire episodi di disfagia acuta per solidi e liquidi. Questi si sono fatti via via più frequenti (nell'ultimo anno ne ricorda 8). Ci racconta che sono più frequenti e lunghi (anche 3-5 giorni) in primavera ed estate. Alcuni di questi episodi lo hanno portato al ricovero in un altro ospedale dove, sebbene mancassero i segni radiologici al transito, gli hanno diagnosticato un'acalasia e gli hanno consigliato terapia con calcio-antagonisti. Ma Pino non risponde alla terapia con nifedipina. Lo ricoveriamo. Gli esami mostrano una modesta eosinofilia (500/mm<sup>3</sup>). C'è familiarità atopica: la mamma e la sorella hanno sofferto di dermatite atopica, la sorella soffre di rino-congiuntivite. Facciamo i prick test che risultano positivi per graminacee, latte, kiwi, banana, mela, pomodoro e piselli. L'EGDS mostra ipermia e nodularità dell'esofago prossimale con un infiltrato denso di eosinofili all'istologia. Avviamo allora terapia per 2 mesi con beclometasone "fatto male" (*Becotide* 250 mcg, 2 puffs per 2/die) e dopo 1 mese dallo stop della terapia lo rivediamo. È asintomatico ma all'EGDS è sempre presente la nodularità, con infiltrati densi di eosinofili. Avviamo allora dieta di eliminazione. Pino sembra rinato, e rimane asintomatico per nove mesi. Dopo questi nove mesi, decidiamo di re-introdurre il latte e a un mese dalla reintroduzione la disfagia ricompare. A distanza di poco tempo Pino ha due episodi di forte epigastralgie e disfagia al ricovero. Ripetiamo l'EGDS che mostra "diffusa ipermia e friabilità della mucosa con nodularità all'esofago distale". Pino ricomincia la dieta e nell'arco di poco sta meglio.

### CLASSIFICAZIONE DELLE CAUSE ASSOCIATE A INFILTRAZIONE EOSINOFILA DELL'ESOFAGO

#### Primaria o idiopatica

- Esofagite eosinofila

#### Secondaria a disordini eosinofili

- Gastroenterite eosinofila
- Sindrome ipereosinofilica con interessamento gastrointestinale

#### Secondaria a disordini non eosinofili da:

- Malattia da reflusso gastroesofageo
- Leiomatosi esofagea
- Vasculite (panarterite nodosa)
- Malattie del tessuto connettivo (scleroderma)
- Iatrogena
- Infezione parassitaria

Da voce bibliografica 5, modificata

Tabella 1

positività ai test allergici non ha tuttavia un buon valore predittivo e la loro negatività, in presenza di una clinica suggestiva, non esclude il sospetto di EE.

Rimane ancora da chiarire l'associazione fra EE e celiachia. In collaborazione con i colleghi della Gastroenterologia dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma, abbiamo segnalato il riscontro del tutto casuale di EE in 3 bambini celiaci, tutti e 3 senza alcuna sintomatologia esofagea<sup>13</sup>. Questa associazione è stata osservata anche dai colleghi di Napoli, che hanno riportato la presenza di celiachia in 6 su 13 bambini con EE sintomatica (tutti soffrivano di dispepsia), dimostrando inoltre come in tutti i 6 casi la dieta senza glutine abbia portato a una remissione dei sintomi esofagei<sup>14</sup>.

### DA QUALI ALTRE MALATTIE LA DOBBIAMO DISTINGUERE?

Se il sintomo di esordio dell'EE è la disfagia, sarà importante indagare che non ci siano delle *disfunzioni della motilità esofagea* (ad esempio un'acalasia), o delle alterazioni strutturali a carico dell'esofago (ad esempio *stenosi*). Il pasto baritato sarà l'esame che ci dà più informazioni in tal senso. Escluse cause organiche, sarà importante avvalorare l'ipotesi di un disturbo funzionale e indagare come i sintomi disfagici siano insorti. Indice di sospetto di un *disturbo funzionale* è un evento traumatico (ad esempio episodio di soffocamento), in seguito al quale il bambino mangia "cautamente". Se i sintomi di esordio sono il bruciore retrosternale o il vomito bisogna ovviamente pensare al RGE e una terapia anti-acida ex iuvantibus sarà ragionevole. La non-risposta è un indice di sospetto per EE.

### QUAL È LA SUA PATOGENESI?

Le cause e i meccanismi alla base dell'EE non sono chiaramente definiti. Come detto, vi può essere la correlazione epidemiologica dell'EE con condizioni atopiche e alcuni casi di EE migliorano sia clinicamente che dal punto

di vista istologico con la dieta di eliminazione e con farmaci steroidei (topici o per via sistemica). Queste osservazioni hanno fatto ipotizzare un'origine allergica dell'EE<sup>15</sup>. Diversi sono i meccanismi ipotizzati con cui avverrebbero la sensibilizzazione e la conseguente infiammazione a livello esofageo.

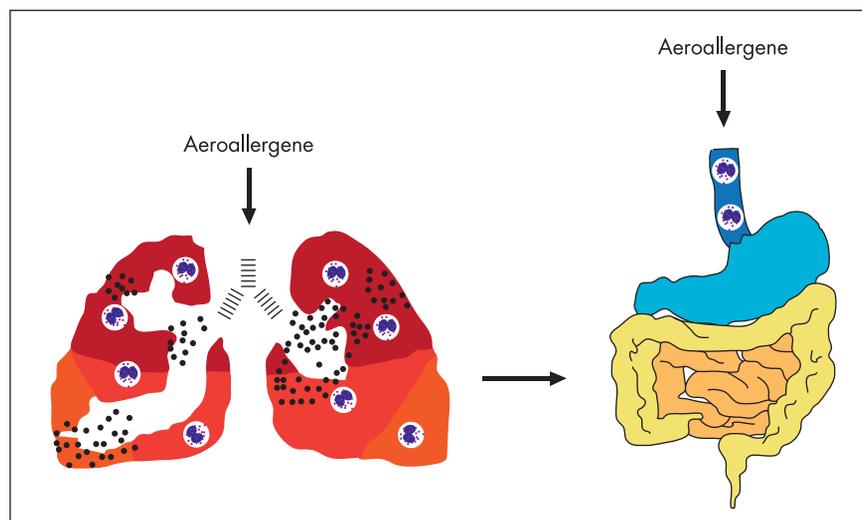
Una prima ipotesi prevede che la sensibilizzazione avvenga in risposta al passaggio di allergeni alimentari o di aeroallergeni direttamente attraverso l'esofago<sup>2</sup>. Una seconda ipotesi (basata su studi sperimentali sui topi) sostiene che invece l'iniziale sensibilizzazione avvenga solo a livello polmonare, portando a definire l'EE l'"asma dell'esofago" (Figura 1). I topini infatti svilupparono un'EE solo se sensibilizzati con estratti di *Aspergillus fumigatus* a livello bronchiale, ma non a livello del naso o del tratto digestivo<sup>16</sup>. In questo modello sperimentale l'infiltrazione eosinofila si manifestava esclusivamente a carico dell'esofago o non del restante tratto gastrointestinale<sup>16</sup>. Si può quindi ipotizzare che i soggetti sensibilizzati a livello polmonare "ingeriscano" gli aeroallergeni impattati dopo inalazione nel tratto superiore del canale alimentare, e conseguentemente sviluppino la risposta infiammatoria richiamando gli eosinofili a livello esofageo. In alternativa, a spiegazione della sensibilizzazione iniziale a livello polmonare, è possibile

ipotizzare una comunicazione diretta fra cellule immunitarie del polmone con quelle dell'esofago. Ci sono segnalazioni che dimostrano infatti come, nei pazienti con EE, a livello esofageo ci siano numerosi mastociti e linfociti Th2 produttori di elevate quantità di IL-5<sup>17</sup>. Questa interleuchina gioca un ruolo fondamentale nel richiamare gli eosinofili a livello esofageo e nel renderli più sensibili alle eotassine, fattori di chemiotassi per gli eosinofili<sup>17</sup>.

L'EE sembra quindi avere in comune con l'asma diversi meccanismi immunologici e la loro somiglianza spiegherebbe perché alcuni pazienti lamentano il riacersi della disfagia al variare delle stagioni.

Fra i meccanismi di danno, si è inoltre ipotizzato che la degranolazione degli eosinofili possa giocare un ruolo importante, causando danni a carico dell'innervazione parasimpatica intestinale e quindi alterandone la motilità<sup>18</sup>. Ancora, gli eosinofili sono in grado di interagire con i fibroblasti sul processo di rimodellamento tissutale e avere un effetto pro-fibrotico stimolando la proliferazione dei fibroblasti e la sintesi di collagene<sup>19</sup>. Tale fenomeno spiegherebbe l'insorgenza come complicanza a lungo termine di stenosi.

Bisogna inoltre ricordare come in un 18% dei casi di EE ci sia almeno un parente di primo grado affetto da una



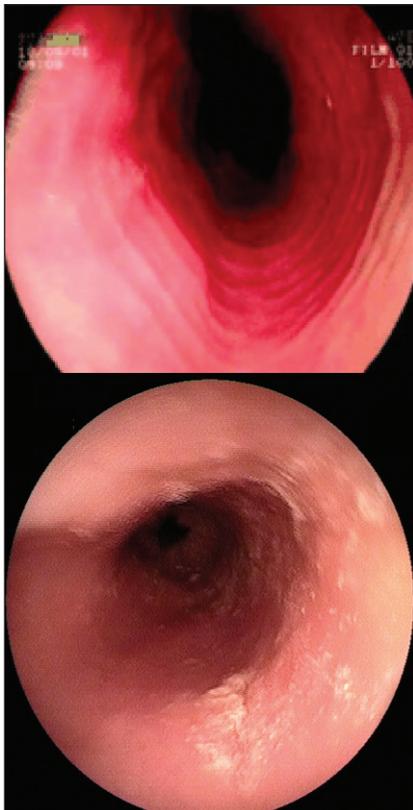
**Figura 1.** L'EE ovvero l'"asma dell'esofago". La sensibilizzazione avverrebbe prima a livello polmonare, seguita poi dall'ingestione degli stessi aeroallergeni e dalla successiva risposta infiammatoria a livello esofageo. Da voce bibliografica 15, modificata.

EGID<sup>20</sup>, suggerendo una suscettibilità genetica alla malattia.

## COME FACCIAMO LA DIAGNOSI?

La diagnosi di EE è basata sulla clinica, sull'aspetto endoscopico e su criteri istologici.

□ *L'aspetto endoscopico.* È molto caratteristico seppure non sufficiente per porre diagnosi. I possibili riscontri endoscopici sono riassunti in *Tabella II*. Varia dall'esofago "corrugato", caratterizzato da anelli concentrici mucosali, all'esofago con placche biancastre aderenti che assomigliano all'esofagite da *Candida*<sup>21</sup>, all'esofago di "piccolo calibro" con stenosi prossimale e/o distale e caratterizzato dalla mancata dilatazione all'insufflazione di aria in corso di EGDS, all'esofago a "crepe-papier", con mucosa estremamente fragile e facile al sanguinamento al passaggio dell'endoscopio (*Figura 2*). Ci



**Figura 2.** Aspetti endoscopici dell'esofagite eosinofila. Esofago ad anelli (sopra), placche biancastre aderenti (sotto).

### CARATTERISTICHE ENDOSCOPICHE DELL'EE

<b>Esofago corrugato (o ad anelli)</b>	Anelli mucosali multipli, concentrici, sottili o di dimensioni aumentate Aspetto a ragnatela
<b>Esofago a piccolo calibro</b>	Diametro ridotto Rigido all'insufflazione di aria Stenosi prossimale o distale
<b>Placche bianche aderenti</b>	Infiltrati puntiformi di 1-2 mm di diametro, aderenti, che non si lavano via (d.d. con esofagite da <i>Candida</i> ), placche di dimensioni maggiori, vescicole
<b>Esofago a "crepe papier"</b>	Mucosa fragile, facilmente sanguinabile, inelastica Abrasioni mucosali al passaggio dell'endoscopio

Da voce bibliografica 5, modificata

Tabella II

### DIAGNOSI DIFFERENZIALE ISTOPATOLOGICA FRA EE E MRGE

	MRGE	EE
<b>Infiltrati eosinofili</b>	< 5/HPF	> 20 /HPF
<b>Localizzazione esofagite</b>	Più frequentemente distale	Più frequentemente prossimale o media Possibile distale ma con andamento segmentario
<b>Aspetti istologici</b>	Metaplasia intestinale	Iperplasia della zona basale Aumento dimensioni papille Microascessi eosinofili

Da voce bibliografica 5, modificata

Tabella III

sono segnalazioni in giovani adulti di come la fragilità dell'esofago possa portare a rottura esofagea<sup>22</sup> (in particolare in corso di endoscopia).

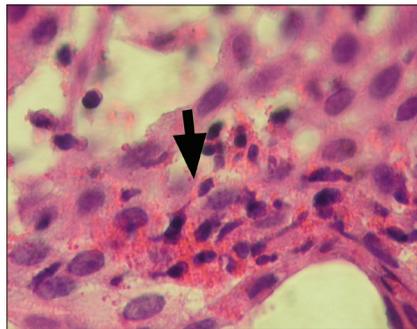
□ *L'aspetto istopatologico.* È il gold standard della diagnosi di EE, consentendo di dimostrare la presenza di infiltrati eosinofili a livello esofageo (*Figura 3*). Nonostante non esista un consenso unanime, la maggior parte degli studi definisce la presenza di più di 20 eosinofili per campo ad alto potere (HPF) come patognomonica<sup>25</sup>. Valori al di sotto di 5 eosinofili/HPF sono comuni nella malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), mentre valori fra 5-20/HPF si riscontrano in casi di eziologia dubbia<sup>23</sup>. Le biopsie dovrebbero essere fatte a livello prossimale e medio dell'esofago, zone più specifiche per EE, a differenza del tratto distale dove infiltrati eosinofili si riscontrano in seguito a MRGE. La *Tabella III* riporta i criteri istopatologici distintivi fra EE e MRGE<sup>24</sup>. Altre caratteristiche dell'EE sono

la presenza di iperplasia basale e di aumento delle dimensioni delle papille, elementi caratteristici di qualsiasi infiammazione epiteliale, e la presenza di microascessi definiti come aggregati di 4 o più eosinofili contigui<sup>25</sup>.

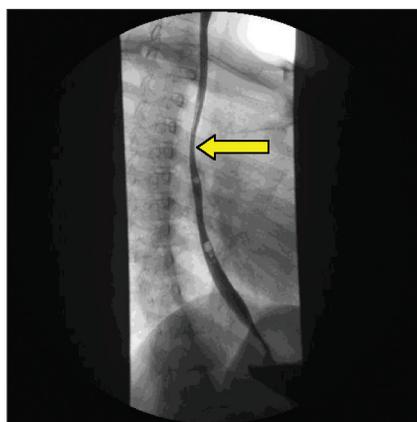
□ *L'aspetto radiologico.* Seppure il pasto baritato non fornisca elementi specifici, è un esame in alcuni casi importante nella diagnosi differenziale della disfagia. Elementi di sospetto per l'EE sono la rigidità dell'esofago e la presenza di stenosi (*Figura 4*).

## QUALE È LA TERAPIA DELL'EE?

Il trattamento dell'EE non è codificato. Una revisione Cochrane<sup>26</sup> riporta due RCT in corso: il primo - i cui risultati preliminari sono stati pubblicati in forma di abstract - con equivalenza di efficacia tra il prednisolone orale versus il fluticasone inalatorio ("fatto male", *vedi dopo*)<sup>27</sup>; l'altro, in fase di ar-



**Figura 3.** Aspetto istologico dell'esofagite eosinofila.



**Figura 4.** Pasto baritato di un paziente con EE. Risccontro di esofago di calibro costantemente ridotto, con un restringimento a livello del tratto superiore (freccia).

ruolamento dei pazienti presso il "Cincinnati Children's Hospital Medical Center", che ha previsto un disegno di studio che compara il fluticasone rispetto al placebo. Quest'ultimo studio è stato recentemente pubblicato<sup>28</sup>.

Ad oggi, quindi, a guidare le nostre scelte terapeutiche sono un unico RCT e un numero limitato di case-series retrospettivi o prospettici open-labeled, che complessivamente hanno reclutato un numero molto limitato di pazienti. Il paragone e la sintesi dei risultati sono resi difficili dalla non-omogeneità dei criteri di selezione dei pazienti e della definizione di "risposta al trattamento" (ad esempio alcuni studi considerano la risposta clinica, altri quella istopatologica). Mancano dati su lunghi follow-up e spesso vengono riportate alte percentuali di ricaduta alla sospensione della terapia, suggerendo che ci troviamo di fronte a una malattia ad andamento cronico.

Considerati questi limiti, possiamo sintetizzare le strategie terapeutiche, finora considerate e applicate con un certo successo, in due categorie:

- 1) la prima, rivolta alla rimozione dello stimolo antigenico;
- 2) la seconda, rivolta alla immunomodulazione.

Della prima fanno parte le diete di eliminazione di singoli allergeni alimentari individuati ai prick, ai RAST e ai patch test e le diete elementari a base di aminoacidi.

La seconda categoria include: i corticosteroidi inalatori "fatti mali" ovvero senza distanziatore e senza risciacquare la bocca, né mangiare o bere dopo l'inalazione per almeno 30 minuti, con il rationale di "ingerire" il farmaco e raggiungere in questo modo elevate concentrazioni locali (a livello dell'esofago); i corticosteroidi orali; gli antileucotrieni e il mepolizumab, anticorpo monoclonale anti-IL-5. Di seguito riportiamo le evidenze, con i loro limiti, fin ad oggi disponibili su ciascuno di questi presidi terapeutici.

### Le diete

L'avvio di una dieta di eliminazione o elementare si basa sull'ipotesi che gli allergeni alimentari siano responsabili dell'EE. Va da sé che passibili di questo trattamento dovrebbero essere solo i pazienti con allergia alimentare. La dieta di eliminazione verrà scelta nel momento in cui vi siano allergeni alimentari specifici, per la cui identificazione sembra che l'uso combinato di prick e patch test (rivolti rispettivamente all'identificazione di allergeni che agiscono gli uni con meccanismi IgE mediati, gli altri con risposta cellulare ritardata non-IgE) sia più efficace dei soli prick test<sup>29</sup>. Dato però lo scarso valore predittivo negativo di questi test, alcuni Autori propongono, nei casi di negatività degli stessi o di fallimento della dieta di eliminazione, la dieta elementare<sup>8</sup>.

Tre case-series (tutti in età pediatrica) hanno valutato l'efficacia della **dieta elementare**<sup>30,31,32</sup> - di cui uno però basato su soli 2 casi<sup>32</sup> - per un numero totale di 70 bambini. Tutti hanno dimostrato un effetto positivo. Il trial in aperto di Kelly con dieta elementare a

base di aminoacidi, condotto su 17 bambini, evidenzia che la compliance alla dieta elementare risulta essere difficile: su 17 casi solo 10 hanno aderito in modo rigoroso alla dieta per almeno 1 mese e tutti e 10 hanno risposto con la regressione completa dei sintomi e la riduzione dell'infiltrato eosinofilo<sup>30</sup>. Lo studio di Markovitz ha invece coinvolto 51 bambini sottoponendoli a dieta a base di *Neocate* (assunto nella stragrande maggioranza dei casi via sondino)<sup>31</sup>. Quarantanove bambini sono migliorati dal punto di vista sintomatologico in soli 8 giorni. La dieta elementare sembra quindi essere molto efficace nel trattamento, ma la scarsa palatabilità ne limita la compliance e quindi il suo utilizzo nella pratica clinica specie nei bambini più grandi.

Il case-series più numeroso sull'efficacia della **dieta di eliminazione** è quello di Spergel e collaboratori che, dopo aver identificato gli allergeni alimentari con prick e patch test, hanno sottoposto 26 bambini a dieta di eliminazione specifica. Di questi 26, 18 miglioravano completamente, 6 solo parzialmente<sup>29</sup>. Alcune segnalazioni però sottolineano come l'approccio della dieta di eliminazione - seppure abbia una maggiore compliance della dieta elementare - spesso fallisca per la difficoltà nell'identificazione di tutti gli allergeni coinvolti<sup>33</sup>.

### I corticosteroidi

L'effetto benefico del **cortisonico inalatorio "fatto male"** nel controllo dei sintomi e/o nella risposta istologica è stato dimostrato da un unico recente RCT<sup>28</sup> e da case-series sia su bambini<sup>33,34,35</sup> (n totale = 37) che su adulti<sup>36</sup> (n = 20).

Il trial clinico ha arruolato 36 pazienti pediatriche fra i 3 e i 18 anni, che sono stati randomizzati all'uso di fluticasone propionato (FP) (alle dosi di 2 puffs da 220 mcg 2 volte/die, per una dose complessiva giornaliera di 880 mcg\*, per 3 mesi) o del placebo. È stato dimostrata l'efficacia del FP nell'indurre la completa remissione istologica dell'EE (definita come  $\leq 1$  eosinofilo/HPF sia a livello esofageo prossimale che distale), outcome primario nello studio (50% versus 9%,  $p = 0.047$ )<sup>28</sup>. Rispetto alla remissione clini-

ca (confinata ad outcome secondario), viene riportato un miglioramento del solo sintomo vomito nei pazienti trattati con FP (67% vs 27%, prima e dopo trattamento) ma non dei dolori addominali né della disfagia. Manca un confronto dei sintomi clinici fra gruppo placebo e gruppo FP. Nel gruppo placebo (11 casi), un paziente andava incontro a completa remissione istologica, 5 presentavano un parziale o completo miglioramento dell'infiltrato eosinofilo a livello del solo esofago prossimale e 2 del solo esofago distale, suggerendo una guarigione spontanea. Il trial di Konikoff presenta notevoli limiti metodologici, e, a fronte di una storia naturale poco chiara, il parametro primario di efficacia della terapia dovrebbe essere la sintomatologia più che l'istologia. Un recente studio, su un campione rappresentativo della popolazione svedese adulta, ha mostrato come molti casi che rispondevano a una diagnosi istologica di EE fossero completamente asintomatici<sup>37</sup>.

Nei case-series in età pediatrica gli steroidi inalatori "fatti male" utilizzati nel trattamento dell'EE sono stati il FP con dosaggi estremamente variabili, da 176 a 1320 mcg/die<sup>33,34,35</sup> e il beclometasone (utilizzato in un solo paziente) con dosaggi di 236 mcg/die<sup>34</sup>. Solo Teitelbaum suggerisce - in maniera empirica - dei dosaggi calibrati per età, proponendo l'utilizzo di dosi giornaliere di FP di 176 mcg/die per i bambini fra 2 e 4 anni, di 440 mcg/die per quelli fra 5 e 10 e di 880 mcg/die per quelli di 11 anni e più<sup>33</sup>.

Alcuni aspetti di queste segnalazioni non controllate devono essere sottolineati: gli studi con follow-up più lungo hanno dimostrato ricadute allo stop della terapia frequenti (il 50% ricade a distanza di 1 anno)<sup>34,36</sup>, uno studio ha messo in luce l'insorgenza di candidasi esofagea come effetto collaterale nel 15% dei casi trattati con steroide "topico"<sup>33</sup>; la risposta allo steroide inalatorio, ma solo sui caratteri istopatologici dell'esofagite, sembrerebbe minore nei bambini con allergie alimentari<sup>35</sup>. Un ulteriore limite di queste segnalazioni è la mancanza di una valutazione dei potenziali effetti collaterali sistemici dell'utilizzo degli steroidi inalatori

per periodi prolungati. Tuttavia i corticosteroidi inalatori "fatti male" (e quindi con assorbimento a livello orofaringeo ed esofageo) avrebbero effetti sistemici molto limitati in quanto subirebbero un effetto di primo passaggio epatico quasi completo<sup>38</sup>.

Un'altra modalità di somministrazione delle formulazioni dei corticosteroidi inalatori in sospensione potrebbe essere quella per via orale. Un recente studio retrospettivo osservazionale riporta l'efficacia di una sospensione topica di budesonide, alla dose di 500 mcg 2 volte/die, resa viscosa con sacralosio (uno zucchero non assorbibile) in 20 bambini con EE che avrebbero avuto un miglioramento sia clinico che istologico senza effetti collaterali di rilievo<sup>39</sup>.

**L'efficacia del corticosteroide orale** è stata valutata su 20 bambini trattati con metilprednisolone (1,5 mg/kg/die in 2 dosi per 4 settimane)<sup>40</sup>. Diciannove pazienti hanno avuto un miglioramento (13 completo, 6 parziale) in soli 8 giorni. In comune con gli steroidi inalatori, a un anno dallo stop del ciclo orale cortisonico, il 50% dei pazienti era di nuovo sintomatico. Ci sembra ragionevole che, visti i potenziali effetti collaterali specie in età pediatrica, i corticosteroidi orali debbano essere utilizzati in casi particolarmente gravi o per periodi limitati.

*\*N.d.A. Gli Autori riportano questi dosaggi in relazione alle formulazioni di fluticasone disponibili negli Stati Uniti. In Italia gli spray pre-dosati di fluticasone sono di 50, 125 o 250 mcg.*

### Gli antileucotrieni

Gli eosinofili sono grandi produttori di leucotrieni che a loro volta regolano il traffico degli stessi eosinofili, promuovono la contrazione della muscolatura liscia e l'ipersecrezione di muco. L'antagonista del recettore D4 dei leucotrieni, il **Montelukast**, è stato proposto e studiato nell'EE come terapia di mantenimento e risparmiatore di steroidi, ma solo in pazienti adulti. Esistono in età pediatrica segnalazioni di singoli casi trattati con Montelukast. La maggiore casistica riguarda 8 adulti trattati per un totale di 14 me-

si; 6 andavano incontro a risoluzione clinica completa ma senza riduzione dell'infiltrato eosinofilo. Tutti e 6 però presentavano ricadute al momento dello scalo della dose. Frequenti inoltre gli effetti collaterali (nausea in 4 pazienti, mialgie diffuse in 1)<sup>41</sup>.

### Il Mepolizumab

Dato il ruolo dell'IL-5 nella regolazione e attivazione degli eosinofili, non stupisce che si sia tentato di controllare l'EE con un anticorpo monoclonale diretto contro questa interleuchina. In letteratura è descritto il caso di un ragazzo di 18 anni con EE resistente alla dieta di eliminazione, al fluticasone e al prednisone orale, e che dopo 3 iniezioni ev di mepolizumab (1 al mese) aveva avuto un netto miglioramento clinico, endoscopico e istologico<sup>42</sup>.

### Considerazioni e implicazioni per la pratica

A partire da queste segnalazioni e da un atteggiamento di ragionevolezza e di applicabilità clinica, ci sentiamo di proporre alcune opzioni terapeutiche, che andrebbero dimostrate in modo formale in RCT.

- Pensiamo sia ragionevole che:
- al momento, pur in assenza di chiare informazioni sulla storia naturale dell'EE, nei casi che rispondono da un punto di vista sintomatico alla terapia, non sia utile "inseguire" la guarigione endoscopica e istologica;
  - in tutti i casi con chiara componente allergica alimentare una dieta di eliminazione allergene-specifica debba essere tentata e mantenuta se di riscontrata efficacia, con eventuale reintroduzione degli alimenti specifici nel lungo termine;
  - la dieta elementare, alla luce della sua scarsa palatabilità e compliance, trovi una possibile applicazione in casi di bambini piccoli con allergie alimentari multiple;
  - gli steroidi inalatori (da soli o in combinazione con la dieta) possano essere usati nel medio termine (per periodi di 2-3 mesi) con l'obiettivo di un controllo rapido dei sintomi;
  - i casi gravi (disfagia importante, stenosi esofagee) debbano essere trattati con un ciclo orale di steroidi,

come terapia di induzione della remissione;

- il montelukast potrebbe trovare spazio come risparmiatore di steroide e come terapia di mantenimento;
- nei casi sintomatici refrattari alle terapie, steroide-dipendenti o resistenti, altri farmaci immunosoppressori potrebbero essere considerati nell'ambito di studi sperimentali formali.

Dal punto di vista diagnostico riteniamo che la disfagia debba essere condizione obbligata per l'esecuzione di biopsia esofagea. Inoltre, in bambini con sintomi da MRGE, al momento dell'esecuzione dell'endoscopia, la biopsia dovrebbe divenire "routine" in quanto utile per escludere l'EE.

### LA NOSTRA ESPERIENZA

Dal 2002 al 2006 presso il nostro Istituto abbiamo seguito 8 casi di EE. Le loro caratteristiche cliniche sono riassunte in *Tabella IV*. Tutti i pazienti sono maschi con età media alla diagnosi di 11,1 anni (range 7-15). In un caso il riscontro di EE è stato del tutto casuale durante l'esecuzione dell'EGDS per la formalizzazione della diagnosi di celiachia. La presenza all'endoscopia di placche biancastre aderenti nel terzo inferiore della mucosa esofagea ha indotto a eseguire biopsia nel sospetto, poi confermato, di EE.

Il sintomo di presentazione più frequente è stato la disfagia (5 su 8 pazienti). Due casi si sono presentati con sintomi da RGE (bruciore retrosternale e vomito). Sette bambini presentavano almeno una condizione atopica, tre lamentavano sia disturbi allergici respiratori che alimentari. Sette casi presentavano prick test positivi, di cui 3 sia ad aeroallergeni che allergeni alimentari, 2 ai soli aeroallergeni, 1 a soli allergeni alimentari. In 6 casi/7 in cui è stato eseguito l'emocromo alla diagnosi, abbiamo riscontrato un'eosinofilia periferica modesta (media: 457 eosinofili/mm<sup>3</sup>).

In tutti i casi, la formalizzazione del-

la diagnosi è stata fatta dopo l'esecuzione dell'EGDS e dell'esame istologico che mostrava infiltrati eosinofili superiori a 20 eosinofili/HPF.

In linea con la mancanza di formali raccomandazioni sul trattamento dell'EE, i nostri pazienti non hanno seguito una chiara scaletta terapeutica. A nessuno dei casi è stata proposta la dieta elementare. Nel caso del bambino celiaco, si è deciso di non intraprendere alcun trattamento e al controllo endoscopico, dopo 6 mesi in dieta senza glutine, l'istologia è risultata negativa. Tutti gli altri 7 casi, in un qualsiasi momento della loro storia, hanno fatto cicli con corticosteroidi topici, 4 con steroidi orali, e altri 4 hanno seguito una dieta di eliminazione di specifici alimenti. In un caso (vedi *Box 1*, la storia di Pino) la relazione fra sintomi e allergene alimentare è stata dimostrata con una prova di eliminazione e di scatenamento. In 6 su 7 pazienti è stata consigliata terapia con Montelukast come mantenimento. All'ultimo controllo clinico disponibile, in 5 su 7 casi abbiamo ottenuto un miglioramento clinico, in 1 caso la sintomatologia disfagica è persistita; un paziente è stato perso al follow-up.

Le storie di Carlo e di Pino (*Box 1*) sono esemplificative non solo dei due quadri più frequenti di esordio dell'EE (il RGE che non risponde alla terapia anti-acida e la disfagia) ma anche di alcuni comuni "errori" diagnostici (l'esofago "bianco" da *Candida*), delle tante incognite sul trattamento (curare l'infiltrato eosinofilo? come trattare i casi che recidivano?), dell'associazione dell'EE con le allergie e del chiaro beneficio, in alcuni casi, della dieta di eliminazione.

### MA RIMANGONO ANCORA TANTE DOMANDE...

Le domande aperte sull'EE sono ancora molte. Uno dei problemi è sicuramente la mancanza di una definizione universale dei criteri diagnostici (per esempio studi diversi usano valori di eosinofili/HPF diversi per definire l'EE, e questo non solo influenza le stime di incidenza e prevalenza ma in-

fluenzerà anche l'inclusione in futuri trials!)<sup>43</sup>. Come manca una chiara definizione, manca una conoscenza approfondita della storia naturale dell'EE. Se è vero che l'EE è l'asma dell'esofago, sarà forse vero che la maggior parte dei bambini guariranno crescendo? O l'EE è una patologia infiammatoria che avrà sempre bisogno di una terapia di mantenimento? E perché l'EE è più frequente nel sesso maschile?

Ancora meno chiara è la scaletta terapeutica. Ci possiamo chiedere infatti se sia ragionevole curare solo i sintomi, o forse dobbiamo curare anche l'istologia se crediamo ai danni da infiammazione cronica da eosinofili (ad esempio fibrosi)? Su quali criteri definiamo la risposta al trattamento? A che distanza di tempo la dobbiamo valutare e quando definiamo la remissione? Nei casi con chiara componente alimentare allergica funziona più la dieta elementare o il corticosteroide topico? E la terapia con corticosteroidi topici, siamo sicuri che non abbia effetti collaterali nel lungo periodo? Come comportarsi con i pazienti non responsivi ai trattamenti "convenzionali" (anche se siamo lontani dal convenzionale)? È giusto pensare all'uso di immunosoppressori, come riportato in casi steroide-dipendenti o resistenti di gastroenteriti eosinofile?<sup>3</sup>

Sicuramente l'EE è una di quelle malattie in cui fondamentali saranno gli sforzi nel raggiungere un consenso nelle definizioni, per poter poi intraprendere RCT multicentrici per stabilire le strategie terapeutiche migliori (differenziate per età e per presenza o meno di allergie). Uno sforzo che ci sembra meritevole di nota è l'istituzione di un registro "mondiale elettronico" del "Cincinnati Children's Hospital", che volto a raccogliere dati su tutti i casi di EE che però ha il grosso limite di essere basato sulla raccolta di informazioni sulla base di questionari completati dagli stessi pazienti o dai loro familiari (genitori nei casi di bambini con EE) e quindi suscettibile di notevoli bias di informazione e di selezione<sup>20</sup>.

### Indirizzo per corrispondenza:

Jenny Bua  
e-mail: [jennybua@gmail.com](mailto:jennybua@gmail.com)

**CARATTERISTICHE CLINICHE E LABORATORISTICHE DEI CASI DI EE SEGUITI PRESSO IL BURLO GAROFOLO DALL'AGOSTO 2002 AL FEBBRAIO 2006**

Caso	Età alla diagnosi (anni)	Sesso	Sintomi all'esordio	Durata sintomi prima della diagnosi (anni)	Condizioni atopiche	Allergia alimentare nota	Eosinofili periferici alla diagnosi (n/mm <sup>3</sup> )*	IgE alla diagnosi (U/ml)**	Prick test positivi	RAST test
FA	12	M	Disfagia Intoppo del cibo	2	Asma	No	420	906	Acaro, <i>D. farinae</i> , Epitelio di cane, Graminacee	NE
PF	15	M	Disfagia Intoppo del cibo	7	Familiarità atopica	Si	500	283	Latte, Kiwi, Piselli, Mela, Banana, Pomodoro, Graminacee	NE
SCL	15	M	Bruciore retrosternale Nausea Ematemesi	0.2	Asma	Si	530	2214	Graminacee	Latte, Noce, Pomodoro, Mais (III), Riso (IV)
FD	10	M	Disfagia Scialorrea	0.2	Asma Familiarità atopica Dermatite atopica Rino-congiuntivite	No	440	732	Acaro, Epitelio di cane e gatto, Graminacee, Alternaria, Parietaria, Noci, Soia, Glutine, Uovo	Latte (I), Piselli e Pesca (II), Noci, Noccioline, Arancia (III), Riso (IV), Pomodoro (V)
DCC	13	M	Bruciore retrosternale Vomito	2	Asma Dermatite atopica	Si	210	1043	Acaro, Epitelio di gatto, Betulle	Latte, Uovo Patata (I), Carota, Arancia (II), Riso, Soia, Piselli, Pomodoro, Mandorla (III)
FP	7	M	Disfagia Scialorrea Epigastralgia Dispnea	3	No	No	550	770	NE	NE
BS	10	M	Disfagia Intoppo del cibo Scialorrea Disidratazione Perdita di peso	4	Asma	Si	500	68	Fagioli, Soia	NE
LR	7	M	Asintomatico Celiaco Riscontro casuale all'EGDS	-	Asma Rinite	No	NE	NE	Acaro, Epitelio di gatto, Betulla, Ulivo	NE

NE= non eseguito; \* valori normali < 350/mm<sup>3</sup>; \*\* valori normali < 100 U/ml

Tabella IV

### Bibliografia

1. Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978;74:1298-301.  
2. Arora AS, Yamazaki K. Eosinophilic esophagitis: asthma of the esophagus? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:523-30.

3. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:11-28.  
4. Rothenberg ME, Mishra A, Brandt EB, et al. Gastrointestinal eosinophils. *Immunol Rev* 2001;179:139-55.  
5. Yan BM, Shaffer EA. Eosinophilic esophagitis: a newly established cause of dysphagia. *World J Gastroenterol* 2006;12:2328-34.

6. Cherian S, Smith NM, Forbes DA. Rapidly increasing prevalence of eosinophilic oesophagitis in Western Australia. *Arch Dis Child* 2006;91:1000-04.  
7. Esposito S, Marinello D, Paracchini R, et al. Long term follow-up of symptoms and peripheral eosinophil counts in seven children with eosinophilic esophagitis. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:452-6.

**MESSAGGI CHIAVE**

- La esofagite eosinofila è una condizione considerata rara, valutata negli Stati Uniti a 1-4 casi su 10.000 bambini, ma è probabilmente sottostimata.
- Ha una netta predilezione per il sesso maschile.
- Il 75% dei pazienti ha familiarità per atopia, il 57% soffre di rinocongiuntivite, il 37% di broncospasmo, il 46% di allergia alimentare.
- Il quadro endoscopico/istologico, in base al quale si pone la diagnosi, è quello di un esofago "corrugato" da rilievi concentrici rispetto al lume, da infiltrati biancastri, e da una eosinofilia nel tessuto lesa di almeno 20 elementi per campo.
- È certamente una malattia da sensibilizzazione, sia da trofo che da pneumoallergeni. La collocazione anatomica dell'esofago consente sia l'uno che l'altro meccanismo.
- I sintomi sono quelli delle esofagiti, compreso il dolore retrosternale, che però non è il più frequente e caratteristico: piuttosto vi è una specifica difficoltà alla ingestione di cibi solidi, che rallenta caratteristicamente il pasto e che può portare a un rifiuto generalizzato del cibo.
- La malattia è sostanzialmente benigna, ma con tendenza alla cronicità, e si cura sia con gli steroidi inalanti (senza distanziatore, per facilitare la deposizione nelle prime vie respiratorio-digestive) sia con gli steroidi sistemici, sia con dieta di eliminazione; ma non sempre risponde prontamente e completamente alle terapie, anche associate, ed è suscettibile di ricadute.

8. Kumar R, Sentongo T, Nelson SP, et al. Eosinophilic esophagitis in children: a review. *Clin Applied Immunol Rev* 2003;4:173-88.
9. Penttinen SP, Miller CK, Kaul A. Eosinophilic esophagitis in infants and toddlers. *Dysphagia* 2007;22:44-8.
10. Orenstein SR, Shalaby TM, Di Lorenzo C, et al. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *AJG* 2000;95(6):1422-30.
11. Sant'Anna AM, Rolland S, Fournet JC, et al. Eosinophilic esophagitis in children: symptoms, histology and pH probe results. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(4):373-7.
12. Noel RJ, Putman PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004;351:940-1.
13. Verzeznassi F, Bua J, De Angelis P, et al. Eosinophilic oesophagitis and coeliac disease: is it just a casual association? *Gut* 2007;56(7):1029-30.
14. Quaglietta L, Coccorullo P, Miele E, et al. Eosinophilic oesophagitis and coeliac disease: is there an association? *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:487-93.
15. Rothenberg ME, Mishra A, Collins MC, Putnam PE. Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:891-4.
16. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest* 2001;107:83-90.
17. Straumann A, Bauer M, Fischer B, et al. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a Th2-type allergic inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:954-61.
18. Dvorak AM, Onderdonk AB, McLeod RS, et al. Ultrastructural identification of exocytosis of granules from human gut eosinophils in vivo. *Int Arch Allergy Immunol* 1993;102:33-45.
19. Munitz A, Levi-Schaffer F. Eosinophils: "new" roles for "old" cells. *Allergy* 2004;59:268-75.
20. Guajardo JR, Plotnick LM, Fende JM, et al. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders: a world-wide-web based registry. *J Pediatr* 2002;141:576-81.
21. Sundaram S, Sunku B, Nelson SP, et al. Adherent white plaques: an endoscopic finding in eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:208-12.
22. Riou PJ, Nicholson AG, Pastorino U. Esophageal rupture in a patient with idiopathic eosinophilic esophagitis. *Ann Thorac Surg* 1996;62(6):1854-6.
23. Khan S, Oreste SR, Di Lorenzo C, et al. Eosinophilic esophagitis: structures, impaction, dysphagia. *Dig Dis Sci* 2003;48:22-9.
24. Winter HS, Mandara JL, Stafford RJ, et al. Intraepithelial eosinophils: a new diagnostic criterion for reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1982;83:818-23.
25. Walsh SV, Antonioli DA, Goldman H, et al. Allergic esophagitis in children: a clinicopathological entity. *Am J Surg Pathol* 1999;23:390-6.
26. Kukurozovich RH, Elliot EJ, O'loughlin EV, Markovitz JE. Non-surgical interventions for eosinophilic oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(3)CD004065.
27. Gupta SK, Fitzgerald JF, Davis MM, et al. Treatment of allergic eosinophilic esophagitis (AEE) with oral prednisone (P) and swallowed fluticasone (F): a randomised, prospective study in children. *Gastroenterology* 2003;124(4 suppl):A-19.
28. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2006;131:1381-91.
29. 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;141:576-81.
30. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, et al. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino-acid based formula. *Gastroenterology* 1995;109:1503-12.
31. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003;98:777-82.
32. De Augustin JC, Sanz N, Canals MJ, et al. Successful medical treatment of two patients with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Surg* 2002;37:207-13.
33. Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology* 2002;122:1216-25.
34. Faubion WA Jr, Perrault J, Burgart LJ, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:90-3.
35. Noel RJ, Putnam PE, Collins MH, et al. Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:568-75.
36. Arora AS, Perrault J, Smyrk TC. Topical corticosteroid treatment of dysphagia due to eosinophilic esophagitis in adults. *Mayo Clin Proc* 2003;78:181-5.
37. Ronkainen J, Talley NJ, Aro P, et al. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population-based Kalixanda study. *Gut* 2007;56:615-20.
38. Dempsey OJ, Coutie WJ, Wilson AM, Williams P, Lipworth BJ. Evaluation of the buccal component of systemic absorption with inhaled fluticasone propionate. *Thorax* 1999;54(7):614-7.
39. Aceves SS, Bastian JF, Newbury RO, Dohil R. Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. *Am J Gastroenterol* 2007 [Epub ahead of print].
40. Liacouras CA, Wenner WJ, Brown K, et al. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:380-5.
41. Attwood SE, Lewis CJ, Bronder CS, et al. Eosinophilic esophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut* 2003;52:181-5.
42. Garrett JK, Jameson SC, Thomson B, et al. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:115-9.
43. Dellon ES, Aderoju A, Woosley JT, Sandler RS, Shaheen NJ. Variability in diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2007 [Epub ahead of print].