
Malalties inflammatòries de l'esòfag

PID_00253149

Miguel Martínez Guillén

Temps mínim de dedicació recomanat: 3 hores



Índex

Introducció	5
Objectius	7
1. Esofagitis infeccioses	9
1.1. Esofagitis fúngica	9
1.1.1. Epidemiologia	9
1.1.2. Manifestacions clíniques	10
1.1.3. Diagnòstic	10
1.1.4. Tractament	11
1.1.5. Profilaxi	12
1.1.6. Altres esofagitis fúngiques	12
1.2. Esofagitis per virus de l'herpes simple (VHS)	12
1.2.1. Manifestacions clíniques	13
1.2.2. Diagnòstic	13
1.2.3. Tractament	13
1.2.4. Profilaxi	14
1.3. Esofagitis per citomegalovirus (CMV)	14
1.3.1. Diagnòstic	15
1.3.2. Tractament	15
1.3.3. Profilaxi	16
1.4. Esofagitis per micobacteris	16
1.5. Esofagitis bacterianes	17
2. <i>Pill</i> esofagitis	18
3. Esofagitis eosinofílica	20
3.1. Definició	20
3.1.1. Relació entre l'EEO i l'ERGE	21
3.2. Epidemiologia	21
3.2.1. Relació amb l'atòpia i altres patologies	21
3.3. Diagnòstic	22
3.3.1. Presentació clínica	22
3.3.2. Diagnòstic endoscòpic	22
3.3.3. Diagnòstic histològic	23
3.3.4. Altres mètodes de diagnòstic	24
3.3.5. Monitoratge de l'activitat de la malaltia	24
3.4. Història natural	24
3.5. Tractament	25
3.5.1. Tractament farmacològic	25
3.5.2. Dietes	26

3.5.3. Tractament endoscòpic	28
3.6. Elecció de l'opció terapèutica en l'EEO	29
Bibliografia	31

Introducció

Aquest mòdul comprèn tres apartats:

1) Esofagitis infeccioses

Les esofagitis infeccioses són una causa infreqüent de patologia esofàgica que es relaciona, en general, amb estats d'immunosupressió i amb la presència d'altres factors predisponents. Els agents etiològics més freqüents de les esofagitis infeccioses són: la *Candida albicans*, el virus de l'herpes simple tipus I (VHS) i el citomegalovirus (CMV). Altres agents infecciosos són els micobacteris, els bacteris i els protozous. En pacients infectats pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) és freqüent la presència d'ulceracions esofàgiques en què no es detecta cap agent infecció.

2) *Pill* esofagitis

Un 10% dels efectes secundaris farmacològics es donen en el tracte gastrointestinal, les conseqüències del qual poden oscil·lar des de lesions histològiques asimptomàtiques fins a complicacions fatals. Aquest capítol se centra en la *Pill* esofagitis, que és la lesió esofàgica més freqüent relacionada amb els fàrmacs. Per això és important reconèixer les manifestacions clíniques i patològiques de la lesió induïda de forma primerenca per així suspendre el fàrmac responsable i establir la terapèutica que sigui necessària.

Malgrat que la quantitat de fàrmacs potencialment lesius és gairebé incomputable, cal reconèixer els exemples més comuns i millor documentats.

3) Esofagitis eosinofílica

Els primers casos d'esofagitis eosinofílica es van informar a la fi dels anys 70 i va ser descrita el 1990 com a síndrome clínica-patològica.

Es tracta d'una malaltia inflamatòria de l'esòfag que avui comprèn la causa més prevalent d'esofagitis crònica després de la malaltia per reflux gastroesofàgic i la causa principal de disfàgia i impacció alimentària en nens i adults joves.

La novetat principal en les últimes guies publicades és la consideració del tractament amb IBP, no com a criteri diagnòstic sinó com un tipus de tractament.

En els últims anys s'han establert criteris clínics i patològics per a unificar el diagnòstic entre especialistes. Es tracta d'una malaltia crònica en què se suggereix que el retard del diagnòstic de l'EEO representa una progressió des d'un fenotip inflamatori a un fibroestenòtic almenys en una part dels pacients.

La terapèutica mèdica actual es basa en inhibidors de la bomba de protons, esteroides tòpics o modificacions dietètiques. La dilatació endoscòpica és un tractament efectiu en estenosis secundàries.

Objectius

Els objectius que l'estudiant ha d'adquirir amb l'estudi d'aquesta matèria són:

- 1.** Conèixer els agents etiològics principals de l'esofagitis infecciosa i la seva relació amb estats d'immunosupressió, saber identificar les manifestacions clíniques, endoscòpiques i aprendre les bases del seu tractament.
- 2.** Conèixer els fàrmacs essencials que poden provocar la *Pill* esofagitis, el quadre clínic típic i les mesures terapèutiques.
- 3.** Conèixer les característiques clíniques, histològiques i endoscòpiques de l'esofagitis eosinofílica.
- 4.** Conèixer les diferents opcions terapèutiques mèdiques, dietètiques i endoscòpiques, i la seva forma d'aplicació en l'esofagitis eosinofílica.

1. Esofagitis infeccioses

1.1. Esofagitis fúngica

1.1.1. Epidemiologia

La *Candida albicans* és l'agent etiològic principal d'aquest grup. Altres espècies com ara la *Candida glabrata* i la *Candida tropicalis* poden infectar una minoria de pacients.

La majoria dels pacients amb esofagitis candidiàsica presenten almenys un dels factors predisponents següents, si bé pot aparèixer en absència d'aquests:

- acalàsia o l'esclerodèrmia,
- consum recent d'antibiòtics d'ampli espectre,
- glucocorticoides tòpics,
- fàrmacs immunosupressors,
- patologies sistèmiques que deterioren la funció immune de l'hoste: *diabetes mellitus*, insuficiència suprarenal, edat avançada, alcoholisme i malnutrició,
- neoplàsies en estat avançat, especialment hematològiques (leucèmies, etc.),
- trasplantament d'òrgans (p. ex., medul·la òssia), o
- infecció per VIH, particularment quan el recompte del CD4 és < 200/ µL.

Les taxes d'esofagitis per càndida són més altes en la població infectada per VIH, de la qual un 10-15% dels pacients presentarà una candidiasis esofàgica en algun moment de la seva vida, malgrat que s'ha vist una discreta disminució per l'ús extensiu de la teràpia antiretroviral.

1.1.2. Manifestacions clíniques

Els símptomes característics de l'esofagitis per cànvida són la disfàgia i l'odinofàgia. La intensitat dels símptomes és variable i pot oscil·lar des d'una disfàgia orofaríngia lleu fins a una dificultat greu per a la deglució amb signes de deshidratació i malnutrició.

1.1.3. Diagnòstic

El mètode recomanat és l'endoscòpia que mostra típicament plaques blanquinoses aïllades o confluents que inicialment són més intenses a l'esòfag proximal i que, progressivament, s'estenen de forma distal (figura 1). Les manifestacions de la malaltia més greu o complicada poden incloure ulceració, friabilitat i estenosis superficials o profundes. Davant la presència d'úlceres s'ha de descartar altres agents infecciosos associats, com ara els virus.

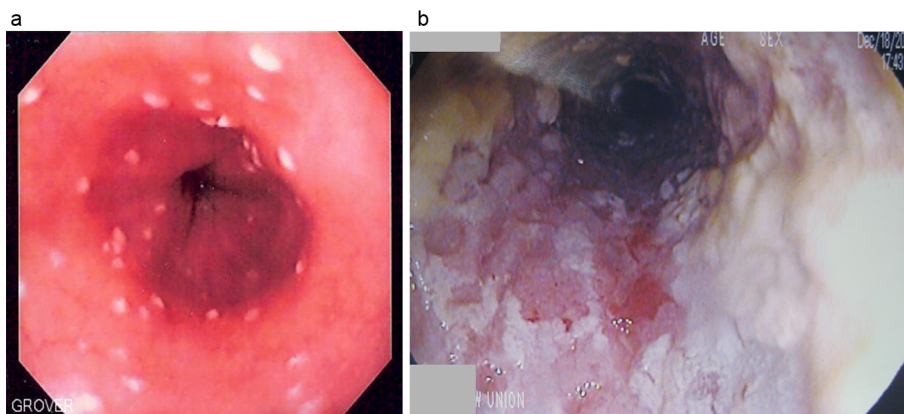
En general, les lesions greus en l'endoscòpia que s'associen a símptomes esofàgics són més greus i el recompte dels CD4 és més baix.

Malgrat que l'aspecte endoscòpic és molt suggestiu, està indicada la presa de mostres mitjançant el raspallat (té una sensibilitat de gairebé el 100% i pot ser suficient per al diagnòstic en pacients amb malaltia lleu) o biòpsies (preferible en pacients amb malaltia moderada-greu, permetent excloure altres infeccions com ara el VHS i el CMV). L'estudi histològic mostra la presència d'espores i pseudohifes generalment visibles amb la tinció estàndard d'hematoxilina-eosina.

El cultiu de les mostres, els tests cutanis i la serologia no tenen cap paper en el diagnòstic de la candidiasis esofàgica.

La sospita de candidiasis en pacients que debuten amb símptomes esofàgics i candidiasis oral pot ser prou alta per a iniciar un tractament empíric antimicòtic abans d'un procediment invasiu.

Figura 1. Esofagitis per cànida: a) imatge típica; b) esofagitis greu



Font: https://en.wikipedia.org/wiki/Esophageal_candidiasis#/media. CopyrightCreative commons C3

1.1.4. Tractament

Sempre hem de tractar l'esofagitis candidiàsica amb antifúngics sistèmics. Les pautes són les mateixes independentment de l'estat immunitari del pacient.

Els fàrmacs disponibles són: els azoles (fluconazole, itraconazole, voriconazole i posaconazole), les equinocandines (caspofungina, micafungina i anidulafungina) i l'amfotericina B.

El tractament de primera línia, per perfil de seguretat i efectivitat, és el fluconazole durant 14–21 dies des de la millora clínica; en cas d'intolerància oral es pot iniciar per via intravenosa. Altres fàrmacs de la família dels azoles (itraconazole, voriconazole) es consideren de segona línia perquè malgrat tenen una eficàcia similar presenten efectes adversos relativament més alts.

Alguns autors han proposat que individus immunocompetents amb candidiasis esofàgica lleu asimptomàtica podrien no precisar un tractament ja que s'ha vist que la majoria presenten una resolució espontània.

Les resistències al fluconazole són rares (5%) i apareixen en pacients infectats pel VIH amb immunosupressió avançada i tractament crònic amb azoles. En els casos de falta de resposta al fluconazole després de 7–14 dies de tractament es recomana l'ús del voriconazole o posaconazole i, quan existeix intolerància oral, la caspofungina intravenosa. En pacients amb SIDA és important la restitució de la immunitat amb el tractament antiretroviral de gran activitat (TARGA). Els azoles estan contraindicats durant el primer trimestre d'embaràs, recomanant-se en aquests casos l'amfotericina B (taula 1).

1.1.5. Profilaxi

La profilaxi de la candidiasis sistèmica i, per tant, de l'esofàgica mitjançant l'administració d'azoles s'ha intentat en pacients amb càncer i en receptors d'un trasplantament amb resultats variables. No es recomana en pacients amb SIDA, encara que és possible que pugui tenir el seu paper en determinades poblacions d'alt risc, com ara els pacients amb neutropènia intensa per la quimioteràpia de tumors hematològics.

1.1.6. Altres esofagitis fúngiques

A més de les infeccions per cànida, s'han documentat altres fongs com ara el *Histoplasma capsulatum*, l'*Aspergillus flavus*, el *Blastomyces* i el *micormicosis*.

En general, es donen en pacients immunodeprimits. Els pacients poden ser tractats amb ketonazole, itraconazole o anfotericina B. L'*Aspergillus flavus* requereix dosis altes d'anfotericina B.

Taula 1. Tractament de les esofagitis fúngiques

Fàrmac	Dosi	Via d'administració	Indicació	Efectes adversos
Fluconazole	200 mg inicials Posteriorment 100-200 mg/dia	Oral o intravenosa (lv)	Tractament recomanat	Molèsties gastrointestinals Hepatotoxicitat en tractaments perllongats
Itraconazole	200 mg/dia	Oral	Alternativa	Nàusees Augment de les transaminases
Voriconazole	200 mg/12 h	Oral	Resistència al fluconazole	Alteracions visuals Exantema Fotosensibilitat
Caspofungina	50 mg/dia	lv	Resistència al fluconazole i intolerància oral	Nàusees Augment lleu de les transaminases
Amfotericina B	0,3-0,7 mg/kg/dia	lv	Embaràs	Nefrotoxicitat Anèmia

1.2. Esofagitis per virus de l'herpes simple (VHS)

La infecció per VHS és la segona causa més freqüent de l'esofagitis infecciosa; pot provocar-la tant el tipus 1 com el 2. És més freqüent en pacients immunocompromesos: trasplantats, pacients amb un tractament quimioteràpic o corticoidal baix, o infectats pel VIH.

Els factors de risc són similars als descrits en les esofagitis per cànvida havent d'incloure, a més, la intubació oro-traqueal i nasogàstrica.

1.2.1. Manifestacions clíniques

La presentació clínica sol ser una tríade: febre, odinofàgia i dolor retro-esternal, que no apareix sempre i pot arribar a ser molt intens causant una disfàgia. Poden coexistir signes de gingivostomatitis i lesions herpètiques nasolabials.

Nota

En persones sanes és més freqüent el VHS tipus 1; l'esofagitis s'ha descrit després d'un exercici físic extenuant o una situació d'estrès i es pot tractar d'una infecció primària o de la reactivació d'una infecció latent.

1.2.2. Diagnòstic

El diagnòstic requereix una endoscòpia. Les troballes són similars en pacients immunocompetents i immunodeprimits.

La lesió més precoç és la vesícula, però és poc freqüent trobar-la en l'endoscòpia. Habitualment trobem úlceres petites (< 2 cm) superficials amb vores sobreelevades, localitzades a l'esòfag mitjà i distal. En casos greus podem trobar una esofagitis difusa. Quan les lesions són petites, cobertes d'exsudat i de distribució difusa, es poden confondre amb les lesions produïdes per cànvida. Les úlceres profundes i de major grandària són molt rares i més típiques del CMV.

Per al diagnòstic cal la presa de mostres que s'obtidran de la vora de les úlceres. La histologia mostra cèl·lules epitelials multinucleades i amb inclusions virals intranuclears tipus Cowdry. El cultiu pot ajudar al diagnòstic, però els tests serològics no són útils. La immunohistoquímica és útil en els casos d'un diagnòstic dubtós.

El diagnòstic diferencial d'aquesta entitat el realitzarem amb altres causes d'esofagitis infeccioses (fonamentalment cànvida i CMV) i amb *la pill esophagitis*.

1.2.3. Tractament

El tractament a escollir és l'aciclovir o el ganciclovir; la durada dependrà del grau d'immunocompetència del pacient (vegeu taula 2).

En immunocompetents, es pot resoldre de forma espontània en 1-2 setmanes però es pot escurçar amb l'administració d'aciclovir durant 7 dies.

En pacients immunodeprimits, es recomana ampliar el tractament amb aciclovir durant 14-21 dies. El famciclovir i el valaciclovir són fàrmacs alternatius però l'experiència existent en el seu ús és menor (vegeu taula 2).

En pacients amb intolerància oral per l'odinofàgia o la disfàgia, es recomana l'hospitalització per a la hidratació, la valoració de la nutrició parenteral i el tractament amb aciclovir per via intravenosa. Sospitarem de l'existència de la resistència a l'aciclovir davant la falta de resposta clínica després de 5-7 dies de tractament. En aquests casos utilitzarem el foscarnet per via intravenosa, atès que la resistència pot ser creuada per al valaciclovir i famciclovir.

1.2.4. Profilaxi

La profilaxi està indicada en els pacients amb serologia positiva per VHS que són sotmesos a un trasplantament o a quimioteràpia per neoplàsies hematològiques. Es pot emprar l'aciclovir intravenós o oral, el valaciclovir o el famciclovir. La profilaxi secundària a llarg termini pot ser necessària quan persisteix la immunosupressió.

Taula 2. Tractament de les esofagitis per VHS

Fàrmac	Dosi	Via d'administració	Indicació	Efectes adversos
Aciclovir	400 mg 5 vegades/dia	Oral/lv	Recomanat en immunodeprimits	Diarrea ocasional
Aciclovir	400 mg 3 vegades/dia	Oral/lv	Recomanat en immunocompetents	Diarrea ocasional
Valaciclovir	1g/8h	Oral	Alternativa	Diarrea ocasional
Famciclovir	500 mg/8h	Oral	Alternativa	Cefalea Diarrea
Foscarnet	60 mg/Kg/12h	lv	Resistents a l'aciclovir	Toxicitat renal Alteracions electrolítiques

1.3. Esofagitis per citomegalovirus (CMV)

El CMV és un herpes virus àmpliament distribuït amb una seroprevalença entre el 40-100% de la població adulta. Són factors de risc l'edat, la raça i el nivell de desenvolupament socioeconòmic de la població.

La presentació clínica de l'esofagitis per CMV dependrà fonamentalment de l'estat d'immunocompetència del pacient. En individus sans és habitualment asimptomàtica o pot causar la síndrome de mononucleosis. En el cas dels immunodeprimits pot arribar a tenir una morbiditat i una mortalitat significativa.

Els símptomes de l'esofagitis per CMV poden ser indistingibles dels de l'esofagitis per cànida o VHS. Els malalts solen consultar per disfàgia, odinofàgia, dolor subesternal, febre, nàusees, vòmits i dolor abdominal. Els casos més greus poden cursar amb hematèmesi, melenes i signes de perforació.

1.3.1. Diagnòstic

L'aspecte endoscòpic és variable; podem trobar úlceres múltiples serpiginoses de vores no elevades que s'estenen pel terç mitjà i inferior de l'esòfag, úlceres solitàries gegants o una esofagitis difusa superficial.

La biòpsia és el millor mètode de diagnòstic i hem de prendre-la del fons de l'úlceres, ja que el CMV no infecta l'epiteli escamos sinó les cèl·lules endotelials de la mateixa làmina. La sensibilitat augmenta a gairebé el 100% quan es pren un mínim de 10 mostres del fons de l'úlceres. Els signes típics són que les cèl·lules endotelials infectades tenen una grandària major del normal, amb inclusions nuclears grans o inclusions citoplasmàtiques granulars basòfiles.

La immunohistoquímica és útil i s'ha de sol·licitar en cas de sospita ja que les inclusions cel·lulars característiques, en ocasions, poden estar absents.

Ni el raspallat de les lesions ni l'obtenció d'una serologia són útils per al diagnòstic.

1.3.2. Tractament

El ganciclovir per via intravenosa és el tractament de primera línia en pacients amb VIH. Hem de mantenir-lo fins a aconseguir la resposta clínica i endoscòpica que generalment s'aconsegueix després d'un tractament de 2-4 setmanes (taula 3). En pacients amb SIDA, el tractament amb TARGA és molt eficaç per a eliminar la virèmia i s'ha de restablir en pacients amb VIH.

Els pacients amb un tractament immunosupressor baix hauran de rebre el tractament de manteniment amb ganciclovir fins a la reducció significativa del tractament immunosupressor.

Foscarnet és el fàrmac a escollir en cas de resistències. Una alternativa possible per al tractament inicial és el valganciclovir, un profàrmac d'administració oral que s'hidrolitza ràpidament al ganciclovir aconseguint concentracions plasmàtiques similars a les del ganciclovir intravenós. No hi ha estudis que avalin la seva eficàcia en esofagitis per CMV, però pot ser una alternativa raonable per al tractament de manteniment en pacients immunosuprimits una vegada aconseguida la resposta inicial.

Una altra alternativa és el cidofovir que, a causa de la seva llarga vida mitjana perllongada, permet la seva administració setmanal. No obstant això, no hi ha experiència del seu ús en l'esofagitis i pel seu elevat preu es recomana reservar-lo per a quan hi ha resistències.

1.3.3. Profilaxi

La profilaxi ha mostrat reduir la malaltia per CMV i la mortalitat associada en receptors d'un trasplantament; pot donar-se de forma sistemàtica en tots els pacients o solament quan es detecta l'antigenèmia pp65 o PCR positiva per CMV. Els fàrmacs recomanats són: el valganciclovir per al trasplantament d'òrgans sòlids i el ganciclovir o el valganciclovir per al de progenitors hematopoètics. En els pacients amb SIDA no es recomana la profilaxi antiviral però s'ha de controlar l'aparició de l'afectació orgànica.

Taula 3. Tractament de les esofagitis per CMV

Fàrmac	Dosi	Via d'administració	Indicació	Efectes adversos
Ganciclovir	5 mg/kg/12h	Iv	Tractament recomanat	Mielosupressió
Valganciclovir	900 mg/d	Vo	Recomanat per al tractament de manteniment	Mielosupressió
Foscarnet	90 mg/kg/12h	Iv	Resistència al ganciclovir	Nefrotoxicitat Alteracions electrolítiques
Cidofovir	5 mg/Kg/setmana	Iv	Alternativa a la resistència al ganciclovir	Nefrotoxicitat

1.4. Esofagitis per micobacteris

Es tracta d'una afectació rara i l'agent etiològic més freqüent és el *Mycobacterium tuberculosis* per davant del *Mycobacterium avium complex*.

Hem de sospitar-la en el pacient amb tuberculosi (TBC) pulmonar o sistèmica amb disfàgia, odinofàgia, febre o símptomes respiratoris. Sovint, s'associa amb la presència d'una fístula esofagobronquial. La TBC es confirma per la troballa endoscòpica d'àrees ulcerades i zones estenòtiques.

La radiografia del tòrax sol mostrar anormalitats i la tomografia computeritzada toràcica detecta adenopaties mediastíniques. El segment de l'esòfag més freqüentment afectat és el terç mitjà a nivell de la carina.

Les biòpsies de les vores de les lesions poden demostrar la presència de granulomes caseíficans o bacils. Hem de realitzar un cultiu del material de la biòpsia per a la confirmació del diagnòstic i determinar la sensibilitat antimicrobiana. La PCR pot ser d'utilitat per a confirmar el diagnòstic en casos dubtosos.

L'esofagitis tuberculosa s'ha de tractar com la TBC pulmonar. El tractament sol guarir l'esofagitis i les seves complicacions com ara les fístules; haurem d'indicar la cirurgia quan no s'aconsegueixi la seva resolució. Les resistències són un problema emergent en el tractament de la TBC per la qual cosa és adequat realitzar un estudi de la sensibilitat per a guiar el tractament. En el

cas del *Mycobacterium avium complex* el tractament ha d'incloure un macròlid associat a l'etambutol. En el context del VIH es necessita un tractament a llarg termini fins que el TARGA sigui eficaç.

1.5. Esofagitis bacterianes

Les infeccions esofàgiques per bacteris són molt rares i estan relacionades gairebé sempre amb neoplàsies hematològiques amb neutropènia.

Se sol tractar de bacteris procedents de la flora orofaríngia (*Streptococcus viridans*, estafilococ) o uns altres que infecten amb facilitat el malalt amb sida (*Actinomyces*, *Bartonella*, *Nocardia*).

L'aspecte endoscòpic en general és d'úlceres esofàgiques superficials amb plaques associades. La biòpsia es diagnòstica perquè permet evidenciar els bacteris que envaeixen l'epiteli escamós.

S'han de tractar de forma intravenosa amb antibiòtics d'ampli espectre que cobreixin els gèrmens grampositius i gramnegatius propis de la cavitat oral.

2. *Pill* esofagitis

La *pill* esofagitis és la forma més comuna de la lesió esofàgica induïda per fàrmacs i es relaciona tant amb el contacte directe com amb factors predisponents que provoquen finalment el dany mucós.

Les causes de la lesió mucosa poden estar:

- Relacionades amb el fàrmac: toxicitat del fàrmac (naturalesa càustica o hiperosmolar), temps de contacte amb el fàrmac, recobriment del fàrmac i tipus d'alliberament (immediatesa contra perllongament).
- Relacionades amb l'esòfag: alteracions anatòmiques, alteracions de la motilitat.
- Unes altres: empremta aòrtica, dilatació de l'aurícula esquerra.

Els símptomes més comuns són: dolor retroesternal intens immediatament després de la ingesta de menjar i líquid, freqüentment pitjor amb inspiració i odinofàgia. Poden ser greus però autolimitats i, generalment, desapareixen en una setmana.

El sagnat és rar en aquests casos. En casos greus, les seqüeles a llarg termini poden portar a una estenosi i, rarament, una fistulització o perforació.

Una bona anamnesi mostrarà un quadre típic de presa d'un fàrmac abans d'anar a dormir amb un petit glop d'aigua o cap.

L'endoscòpia no és generalment indispensable en el context clínic apropiat. Si es realitza, les troballes típiques inclouen una úlcera solitària o múltiples ulceracions amb exsudat. Les biòpsies generalment no són útils i mostren una esofagitis inespecífica caracteritzada per una ulceració de la mucosa i un exsudat fibroinflamatori associat. En l'esofagitis per sulfat ferrós s'observa una lesió típica (disposició luminal de material cristal·lí marró-negrós adjacent a la zona de la lesió).

Els tractaments tòpics com ara el sucralfat, que forma una capa protectora sobre l'àrea ulcerada de l'esòfag o la lidocaïna viscosa, poden proporcionar un alleujament temporal abans dels menjars.

El millor tractament és el preventiu: educar els pacients perquè beguin molt líquid i romanguin en posició vertical després de prendre un medicament potencialment lesiu.

Els medicaments potencialment lesius més comuns són:

- Antiinflamatoris no esteroïdals (AINE): els més freqüents pel seu ús extens.
- Antibiòtics (tetraciclins, d'aquests la doxiciclina).
- Quinidina.
- Clorur de potassi.
- Bifosfonats.

Les tetraciclins i el sulfat ferrós causen cremades locals d'àcid, donada la seva naturalesa àcida, mentre que el clorur de potassi, la clindamicina i la quinidina són càustics i no alteren el pH. La lesió induïda pel ferro es limita generalment al tracte gastrointestinal superior i dins de l'esòfag pot induir una cremada química amb una lesió erosiva. La lesió dels bifosfonats (l'alendronat de sodi, el més comú) és causada per un efecte càustic alcalí en la mucosa.

3. Esofagitis eosinofílica

3.1. Definició

L'esofagitis eosinofílica (EEo) és una malaltia crònica i immunointervinguda limitada a l'esòfag que es caracteritza clínicament per símptomes relacionats amb la disfunció esofàgica i histològicament per una inflamació de predomini eosinofílic.

És important emfatitzar que per al seu diagnòstic s'han d'excloure altres causes sistèmiques i locals d'eosinofília esofàgica resumides en la taula 4.

Taula 4. Causes sistèmiques i locals d'eosinofília esofàgica

Malalties associades amb l'eosinofília esofàgica

- Malaltia per reflux gastroesofàgica (ERGE).
- Malaltia celíaca.
- Malaltia de Crohn.
- Infeccions.
- Síndrome hipereosinofílic.
- Acalàsia.
- Hipersensibilitat per fàrmacs.
- Vasculitis i poliangiïtis eosinofílica granulomatosa.
- Malalties del teixit connectiu.
- Malaltia de l'empelt contra l'hoste.

El 2011 es va descriure un fenotip de la malaltia conegut com esofagitis eosinofílica responedora a inhibidors de la bomba de protons (EEr-IBP) basant-se en els pacients amb característiques clíniques, endoscòpiques i histològiques d'EEo que presentaven una remissió completa al tractament amb inhibidors de la bomba de protons (IBP), no necessàriament associada a l'ERGE. Des de 2011, s'ha observat, principalment en pacients adults, que tant l'EEr-IBP com l'EEo són indistingibles entre si, fins i tot a nivell genètic, i que presenten un patró molt diferent de l'ERGE.

La novetat principal en les últimes guies és la consideració del tractament amb IBP no com a criteri diagnòstic sinó com un tipus de tractament. Així, es considera que les característiques clíniques i histològiques suggestives d'EEo poden remetre amb el tractament amb IBP, esteroides tòpics o dietes d'eliminació. Es desconeix si la resposta immune esofàgica en pacients que responen a la teràpia amb IBP és desencadenada per l'ERGE, al·lèrgens alimentaris o la combinació de tots dos factors.

3.1.1. Relació entre l'EEO i l'ERGE

L'EEO i l'ERGE són les patologies esofàgiques més freqüents. Són més comunes en homes joves i, per tant, la seva coexistència és plausible, no són excloents i no tenen necessàriament que interactuar.

S'ha suggerit que l'ERGE pot contribuir a la patogènesis d'EEO causant canvis en la integritat de la mucosa esofàgica, promovent la permeabilització d'al·lèrgens transepitelials i la posterior activació immune al·lèrgica. Per contra, això no s'ha provat.

S'ha demostrat que els pacients amb EEO tenen hipersensibilitat a la presència d'àcid intraesofàgic. Els l·lindars per a l'aparició dels símptomes i dolor després de la infusió d'àcid esofàgic són més baixos que en voluntaris sans. La integritat de la mucosa esofàgica també està marcadament alterada en pacients amb EEO, en comparació de controls sans.

Atès que la hipersensibilitat àcida està estretament relacionada amb l'alteració de la integritat de la mucosa esofàgica, els canvis estructurals poden justificar la hipersensibilitat àcida observada. La hipersensibilitat àcida també podria explicar la millora dels símptomes o la remissió després del tractament amb IBP malgrat la inflamació esofàgica persistent en pacients pediàtrics i adults amb EEO. Així mateix, l'EEO pot induir canvis arquitectònics i funcionals en l'esòfag que poden induir una ERGE.

3.2. Epidemiologia

La incidència de l'EEO ha augmentat i actualment varia àmpliament d'entre 1 a 20 nous casos per 100.000 habitants-any. La prevalença s'estima entre 13-49 casos per 100.00 habitants. L'EEO es pot donar a qualsevol edat amb una incidència creixent en nens i amb un pic en l'edat adulta dels 30-50 anys. El gènere masculí augmenta de 2 a 3 vegades el risc d'EEO.

L'EEO és la causa del 7% de les gastroscòpies realitzades en adults amb símptomes esofàgics, augmentant fins a un 23-50% en aquelles realitzades per disfàgia i impacció alimentària.

3.2.1. Relació amb l'atòpia i altres patologies

Els pacients amb EEO presenten habitualment un nombre alt de patologies atòpiques (rinitis, asma, èczema...), malgrat que no s'ha vist que aquestes predisposin el desenvolupament de l'EEO.

Des de la seva descripció inicial, l'EEO ha estat considerada com una forma d'al·lèrgia alimentària particular, evidenciant-se una alta prevalença d'al·lèrgies IgE-intervingudes. La majoria de pacients estan sensibilitzats als aeroal·lèrgens o al·lèrgens alimentaris, que es poden identificar mitjançant

mesuraments d'IgE en sèrum o mitjançant proves de punció cutània. Es postula que l'al·lèrgia alimentària intervinguda per l'IgE es podria considerar un factor predictiu per al desenvolupament posterior d'EEO.

L'EEO és una malaltia limitada a l'esòfag i sembla no tenir relació causal ni temporal amb síndromes hipereosinofílics, malaltia inflammatòria intestinal, atrèsia esofàgica ni malalties del teixit conjuntiu. No obstant això, l'afectació esofàgica ha estat descrita en casos de gastroenteritis eosinofílica i altres patologies eosinofíliques gastrointestinals.

Finalment, la malaltia celíaca i l'EEO es consideren patologies diferents sense cap tipus d'associació.

3.3. Diagnòstic

3.3.1. Presentació clínica

Els símptomes més comuns en adults i nens grans amb EEO són: disfàgia a sòlids (70-80%), impacció alimentària (33-54%) i dolor toràcic associat a la ingesta, que en general apareixen de manera intermitent. Altres símptomes són: pirosis, regurgitació, molèsties toràciques o dolor toràcic induït per l'exercici.

En nens petits, els símptomes més freqüents són els relacionats amb el reflux, vòmits, dolor abdominal, rebuig a menjar i retard en el desenvolupament.

Els símptomes per si mateixos no es correlacionen amb precisió amb l'activitat histològica de l'EEO ni permeten un diagnòstic de certesa, per la qual cosa són necessàries les biòpsies per al diagnòstic i el seguiment de la malaltia.

3.3.2. Diagnòstic endoscòpic

Les troballes endoscòpiques són molt variables i no permeten per si mateixes establir un diagnòstic de certesa d'EEO. L'endoscòpia pot ser normal. S'han associat amb l'EEO: pèrdua del patró vascular, solcs longitudinals, anells (o traquealització), exsudats blanquinosos i fragilitat mucosa (o paper crepè); i al calibre esofàgic: estenosis i disminució del calibre esofàgic.

S'ha proposat un sistema de puntuació, l'EREFS (acrònim d'exsudats, anells, edema, solcs i estenosis, pels seus noms en anglès) per a estandarditzar la presència i la gravetat d'aquestes cinc característiques endoscòpiques principals de l'EEO. Aquesta classificació presenta una bona correlació interobservador.

No queda clara la utilitat de l'EREFS per a monitoritzar l'activitat de l'EEO.

Vídeo

Podeu veure un vídeo excel·lent amb imatges d'una endoscòpia d'esofagitis eosinofílica publicat per la Cleveland Clinic a Youtube: <https://www.youtube.com/watch?v=ofUi5KrhUYs>

En tot cas, no hem de basar el diagnòstic de l'EEO o avaluar exclusivament l'activitat sobre la base de les troballes endoscòpiques i és necessari realitzar un estudi histològic.

3.3.3. Diagnòstic histològic

Els canvis inflamatoris en l'EEO es presenten de forma apedaçada per la qual cosa hem d'obtenir almenys sis biòpsies de, si més no, dues localitzacions diferents de l'esòfag, habitualment de la part proximal i distal. Hem de dirigir les biòpsies a àrees amb anormalitats endoscòpiques, principalment solcs longitudinals. Hem de prendre biòpsies malgrat que hi hagi una aparença esofàgica normal, la qual cosa pot donar-se en un 10% dels casos en adults i en el 30% dels nens.

En l'endoscòpia inicial és aconsellable prendre biòpsies gàstriques i duodenals per a descartar una gastroenteritis eosinofílica.

El llindar de la densitat d'eosinòfils per a realitzar el diagnòstic histològic de l'EEO és de 15 eosinòfils per camp de gran augment (CGA) (grandària estàndard de $\sim 0.3 \text{ mm}^2$) en la mucosa esofàgica. A diferència de l'EEO, l'ERGE s'associa amb recomptes baixos d'eosinòfils, habitualment $< 5 \text{ eos/CGA}$. La tinció amb hematoxilina-eosina es considera suficient per al diagnòstic histològic.

El llindar de 15 eos/CGA ha estat triat de forma arbitrària. Per tant, haurem de fer una valoració clínica per a interpretar el significat dels recomptes que hi ha en el límit del llindar.

Recentment s'ha desenvolupat un sistema específic de puntuació histològica per l'EEO (*EoE-specific histologic scoring system* o, EoEHSS). Les anomalies histològiques es puntuen per a una gravetat (grau) i extensió (estadi) en una escala de quatre punts (0 normal; 3 canvi màxim) per a vuit característiques associades a l'EEO, incloent: la densitat d'eosinòfils, la hiperplàsia de la zona basal, els abscessos d'eosinòfils, l'estratificació de la superfície dels eosinòfils, els espais intercel·lulars dilatats, la superfície d'alteració epitelial, les cèl·lules epitelials disqueratòsiques i la fibrosis de la pròpia làmina. L'EoEHSS discrimina millor entre pacients tractats i no tractats que el recompte màxim d'eosinòfils.

La fibrosis de la pròpia làmina no s'inclou en la puntuació d'EoEHSS perquè no està present en la majoria de les biòpsies però si hi estigués present s'hauria d'incloure en l'informe histològic, ja que les teràpies per l'EEO poden revertir els canvis fibròtics i la remodelació existent en l'esòfag.

3.3.4. Altres mètodes de diagnòstic

La utilitat de les proves d'al·lèrgia en la identificació dels factors desencadenants de l'EEO és consistentment baixa en adults i variable en els nens. La precisió diagnòstica de les proves d'al·lèrgia a la pell és insuficient per a dissenyar dietes efectives per a pacients amb EEO o per a recolzar el desenvolupament de l'avenç dietètic amb EEO.

Actualment els biomarcadors no invasius disponibles no són precisos per al diagnòstic de l'EEO.

3.3.5. Monitoratge de l'activitat de la malaltia

L'avaluació de l'activitat de la malaltia inclou: els resultats aportats pel pacient (síntomes i qualitat de vida), les dades aportades pel metge i les mesures objectives (laboratori, endoscòpiques i troballes histològiques).

Les alternatives validades per a l'avaluació dels símptomes són: el qüestionari de símptomes de disfàgia en adults (*Dysphagia Symptom Questionnaire*), el qüestionari de símptomes d'EEO pediàtrica (PEESS) i l'EESAI (*Eosinophilic Esophagitis Activity Index*)

No obstant això, no hem de fer suposicions sobre l'activitat de l'EEO exclusivament a partir dels símptomes. Per a determinar amb precisió l'activitat de la malaltia són necessàries les biòpsies de l'esòfag.

Estudis recents mitjançant una nova sonda endoluminal (EndoFLIP) que permet avaluar directament la distensibilitat esofàgica mostra que està disminuïda en pacients amb EEO. La distensibilitat esofàgica no es correlaciona amb el recomptes d'eosinòfils. La disminució de la distensibilitat esofàgica pot predir el risc d'impacció alimentària.

3.4. Història natural

L'EEO no tractada, expressada com a retard en el diagnòstic, es pot associar amb la persistència dels símptomes i amb una inflamació persistent, i conduir a una remodelació esofàgica amb la formació d'estenosis i alteracions funcionals esofàgiques.

Se suggereix, per tant, que el retard del diagnòstic de l'EEO representa una progressió des d'un fenotip inflamatori a un fibroestenòtic almenys en una part dels pacients.

L'EEO pot tenir un impacte significatiu en la qualitat de la vida dels pacients tant des del punt de vista psicològic (forma d'evolució de la malaltia, medicació crònica...) com social (diètes amb restricció d'aliments, dificultat per empassar/impaccions...). No hi ha evidència que l'EEO sigui una patologia pre-maligna.

3.5. Tractament

3.5.1. Tractament farmacològic

1) Inhibidors de la bomba de protons

El tractament amb IBP indueix una remissió clínica i histològica en una part dels pacients pediàtrics i adults amb EEO.

Una metanàlisi recent ha demostrat que els IBP condueixen a la remissió histològica (definida per < 15 eos/CGA) en el 50,5% dels pacients i produeixen una millora simptomàtica en el 60,8%, sense observar-se diferències significatives en l'edat dels pacients, el disseny de l'estudi ni en el tipus d'IBP avaluat. L'eficàcia augmenta quan s'administra l'IBP dues vegades al dia i quan s'utilitzen dosis altes, i encara més en aquells pacients amb una pH-metria patològica de 24 hores. Les dosis recomanades d'IBP en adults abans de decidir que el pacient no respon a l'IBP és d'omeprazole 40 mg dues vegades al dia o equivalent; en nens, 1-2 mg / kg o equivalent.

En aquells pacients que responen inicialment a l'IBP la teràpia a llarg termini és efectiva per a mantenir la remissió. No s'ha establert quant temps s'ha de mantenir l'IBP ni quina és la millor dosi de manteniment. Sembla raonable usar la dosi més baixa que mantingui el pacient en remissió.

Si suspenem el tractament, els símptomes o l'eosinofília esofàgica sovint s'esdevenen en un termini de 3-6 mesos.

2) Esteroides

No es recomanen esteroides sistèmics en l'EEO atès que els esteroides tòpics són igual d'efectius i no tenen pràcticament efectes secundaris sistèmics.

Els esteroides tòpics són efectius en la inducció de la remissió i en el manteniment a llarg termini de l'EEO tant en adults com en nens. Els esteroides tòpics emprats actualment són el propionat de fluticasona (l'administració del qual pot ser inhalada, nebulitzada o per preparació oral viscosa) i la budesonida (nebulitzada o preparació oral viscosa). Les dosis es detallen en la Taula 5. Les

taxes més altes de remissió histològica en els estudis s'han aconseguit amb la budesonida en presentació efervescent i oral viscosa. A diferència de la remissió histològica, les dades sobre la resolució dels símptomes són menys clars.

Taula 5. Tractament i dosis recomanades

Fàrmac	Població diana	Dosi inducció remissió	Dosi manteniment
Propionat de fluticasona	Nens	880-1760 mcg/d	440/880 mcg/d
	Adults	1760 mcg/d	880-1760 mcg/d
Budesonida	Nens	1-2 mg/d	1 mg/d
	Adults	2-4 mg/d	2 mg/d

El tractament a llarg termini amb esteroides tòpics ingerits sembla tenir un perfil de seguretat favorable sense que s'hagin notificat efectes secundaris greus. Pot aparèixer la candidiasis esofàgica fins a un 10% dels pacients.

Els adults no precisen monitoratge del cortisol. No obstant això, fins que no hi hagi més informació disponible, podria ser aconsellable el monitoratge del cortisol en nens per a prevenir la insuficiència suprarenal.

3) Altres fàrmacs

L'azatioprina i la 6-mercaptopurina podrien exercir un paper en la inducció i el manteniment de la remissió a llarg termini en l'EEO en casos limitats sense resposta a tractaments previs. Exerceixen un efecte estalviador positiu d'esteroides i indueixen i mantenen la remissió a llarg termini sense esteroides.

El cromoglicat de sodi i els antihistamínics no tenen efecte sobre els símptomes o l'eosinofília esofàgica. No hi ha proves suficients per a recomanar el montelukast (antagonista del receptor de leucotriens) en pacients amb EEO.

Actualment cap fàrmac biològic dels estudiats (mepolizumab, reslizumab, omalizumab, infliximab) no ha demostrat un efecte en la remissió histològica ni simptomàtica.

3.5.2. Dietes

1) Dieta elemental d'aminoàcids

La dieta elemental en EEO solament s'hauria de considerar després d'un fracàs en el tractament mèdic o en la dieta d'eliminació realitzats de manera adequada en pacients amb una simptomatologia greu. La dieta elemental indueix la remissió histològica fins a un 90% dels pacients amb EEO pediàtrica i adulta. Hi ha informació limitada pel que fa als símptomes.

Els múltiples desavantatges de les fórmules d'aminoàcids en EEO releguen la seva única utilitat realista als nens petits que encara no prenen aliments sòlids si els símptomes i la inflamació persisteixen i no s'aprecia cap disminució del calibre esofàgic, especialment si es requereix una millora clínica ràpida.

2) Dieta d'eliminació basada en proves d'al·lèrgia alimentària

Aquesta dieta es basa en l'eliminació d'aliments amb resultats positius en el test de prick cutani i proves de pegat d'atòpia. En general, s'accepta que induïx la remissió histològica en menys d'un terç dels pacients adults. Aquesta taxa pot ser major en pacients pediàtrics.

De forma similar, cap prova d'al·lèrgia no sembla predir amb precisió els desencadenants alimentaris identificats mitjançant una reavaluació histològica en responedors a una dieta d'eliminació de sis aliments

3) Dieta d'eliminació empírica de sis aliments

Una dieta empírica d'eliminació de grups de sis aliments induïx la remissió histològica al voltant de les tres quartes parts dels pacients pediàtrics i adults.

Consisteix en eliminar els sis aliments més comunament associats amb l'al·lèrgia alimentària en la població pediàtrica: proteïna de llet de vaca, blat, ou, soja, cacauet, peix i marisc. Posteriorment es realitza una reintroducció de cadascun dels grups d'aliments amb la comprovació de la resposta histològica fins a identificar l'aliment desencadenant.

L'alt nivell de restricció dietètica i el gran nombre d'endoscòpies després de la reintroducció d'aliments que aquesta dieta requereix contraresten la seva alta efectivitat i àmplia reproductibilitat en la pràctica clínica.

4) Dieta d'eliminació empírica de quatre aliments

En pacients adults, una dieta empírica d'eliminació de quatre aliments aconseguïx la remissió en la meitat dels pacients, mentre que una dieta d'eliminació de dos aliments (llet animal i cereals que contenen gluten) pot ser efectiva en un 40% dels pacients.

Els aliments causals més comuns identificats després d'una resposta a una dieta d'eliminació de sis aliments són: la llet de vaca, el blat, l'ou i, en menor mesura, la soja/llegums i, amb un paper insignificant, les nous, el peix i el marisc.

En conseqüència, es va desenvolupar la dieta d'eliminació de quatre aliments, evitant els desencadenants alimentaris més comuns (llet de vaca, blat, ous i llegums) aconseguint taxes de remissió del 54% i 71% en adults i nens respectivament, sent la llet de vaca el desencadenant més comú.

S'hauria d'avaluar més a fons una estratègia progressiva, això és, l'eliminació en un inici d'un o els dos factors desencadenants més comuns i, posteriorment, augmentar el nivell de restricció en pacients no responedors.

En comparació de la instauració d'una dieta d'eliminació de sis aliments, una estratègia d'eliminació de dos aliments reduïrien els procediments endoscòpics i el temps del procés de diagnòstic en un 35%.

5) Paper de la dieta en el manteniment de la remissió

L'evitació perllongada dels aliments desencadenants pot conduir a la remissió clínica i histològica sostinguda lliure de fàrmacs en l'EEO. D'aquesta forma, una vegada identificats els aliments responsables a cada pacient, recomanarem evitar-los a llarg termini, encara que l'evidència sobre la utilitat de la dieta a llarg termini és limitada. La dieta d'eliminació no sembla produir dèficits nutricionals o problemes de creixement en nens, almenys a l'any de seguiment.

La retirada de dos o més aliments en adults dificulta una adherència completa a llarg termini. En casos individuals, ho podem substituir per un tractament farmacològic i permetre una dieta més variada.

Així mateix, no hi ha estudis que avaluin l'efecte de l'evitació d'aliments a llarg termini en la història natural de l'EEO, especialment respecte al desenvolupament de l'estenosi.

3.5.3. Tractament endoscòpic

1) Dilatació endoscòpica en el tractament de l'EEO

La dilatació endoscòpica millora la disfàgia en fins a tres de cada quatre dels pacients adults amb EEO i la disminució del calibre esofàgic. La durada de l'efecte de la dilatació és variable segons l'estudi i no s'han descrit diferències en funció del dispositiu utilitzat (pilota hidropneumàtica o bugia). Es recomana començar les dilatacions amb 9-10 mm amb petits increments de diàmetre en sessions successives, amb l'objectiu dels 15-18 mm de diàmetre. Les dades disponibles en nens són limitades.

Es considera un procediment segur. El risc de perforació esofàgica és menor a l'1%. Apareix dolor toràcic després de la dilatació en el 75% dels pacients si se'ls interroga específicament, encara que en general és lleu i autolimitat. No hem de considerar com a complicacions l'aparició de lesions mucoses profundes o laceracions asimptomàtiques ja que són recurrents durant el tractament.

Vegeu també

Podeu trobar dietes d'eliminació de dos, quatre i sis aliments a: http://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/documento-grupo/esofagitis_eosinofilica_0.pdf

3.6. Elecció de l'opció terapèutica en l'EEO

Hem de discutir l'elecció del tractament amb el pacient i el tractament pot ser intercanviable al llarg del temps.

La teràpia amb IBP condueix a la remissió clínica i histològica (< 15 eos / CGA) en la meitat dels pacients amb EEO. A causa del seu perfil de seguretat, la facilitat d'administració i les altes taxes de resposta es pot considerar com a tractament de primera línia. No obstant això, la dieta o els esteroides tòpics també són adequats com a tractament de primera línia, sempre explicant els riscos i els beneficis.

En cas de falta de resposta al tractament amb IBP, s'ha de triar entre els esteroides o la dieta. L'elecció s'ha de discutir novament amb el pacient i els seus familiars, i pot dependre de l'edat (els adolescents i els adults joves generalment mostren una mala adherència a la dieta), la gravetat de la malaltia (els símptomes greus s'han de tractar amb esteroides tòpics) l'estil de vida, les preferències i la capacitat del pacient per a comprendre la informació de les etiquetes alimentàries.

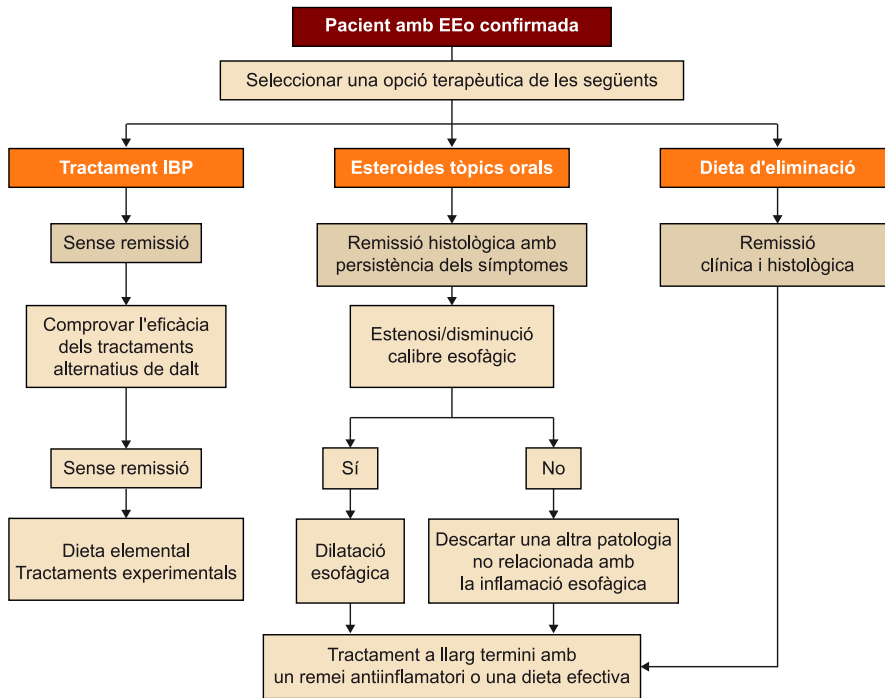
Controlarem l'eficàcia del tractament mitjançant una endoscòpia de seguiment després d'un cicle inicial de 6 a 12 setmanes. Hem de considerar la dilatació endoscòpica en pacients amb disfàgia o impacció alimentària que no responen al tractament.

La inflamació esofàgica pot progressar amb el temps cap a la remodelació fibròtica de l'esòfag, amb una disminució del calibre esofàgic (calibre < 13 mm) i estenosis esofàgiques. Els pacients poden presentar un fenotip inflamatori, fibroestenòtic o mixt.

En pacients amb una disminució del calibre esofàgic < 13 mm o estenosi, els oferirem la dilatació endoscòpica, preferiblement després d'un prova farmacològica. La dilatació endoscòpica no ha de ser l'única intervenció terapèutica. En aquests pacients, el tractament inicial combinat amb esteroides tòpics i la dilatació endoscòpica pot aconseguir ràpidament la remissió clínica, endoscòpica i histològica.

La figura 2 ofereix l'algorisme terapèutic proposat per Lucendo et al. (2017):

Figura 2. Algorisme terapèutic per EEO



Font: Lucendo et al. (2017)

Bibliografia

Ahuja, N. K., i Clarke, J. O. (2016). Evaluation and management of infectious esophagitis in immunocompromised and immunocompetent individuals. *Current Treatment Options in Gastroenterology*, 14 (1), 28-38.

Asociación Española de Gastroenterología (2011). *Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas* (3a. Ed.). Barcelona: Elsevier España.

Collins, M. H., Martin, L. J., Alexander, E. S., et al. (2017). Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Diseases of the Esophagus*, 30 (3), 1-8.

Dellon, E. S., et al. (2013). ACG clinical guideline: evidence based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *American Journal of Gastroenterology*, 108 (5), 679-692.

Dellon, E. S., i Liacouras, C. A. (2014). Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*, 147 (6), 1238-1254.

Franciosi, J. P., Hommel, K. A., Bendo, C. B., et al. (2013). PedsQL eosinophilic esophagitis module: feasibility, reliability and validity. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 57 (1), 57-66.

Hirano, I., Moy, N., Heckman, M. G., et al. (2013). Endoscopic assessment of the esophageal features of eosinophilic esophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut*, 62 (4), 489-495.

Linacouras, C. A., et al. (2011). Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 128 (1), 3-20. e6.

Lucendo, A. J., Molina-Infante, J., Arias, Á., et al. (2017). Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterology Journal*, 5 (3), 335-358.

Martin, L. J., Franciosi, J. P., Collins, M. H., et al. (2015). Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Scores (PEESS v2.0) identify histologic and molecular correlates of the key clinical features of disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135 (6), 1519-1528.

Schoepfer, A. M., Straumann, A., Panczak, R., et al. (2014). Development and validation of a symptom-based activity index for adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*, 147 (6), 1255-1266.

Semineiro, J., McGrath, K., Arnold, C. A., et al. (2014). Medication-associated lesions of the GI tract. *Gastrointestinal Endoscopy*, 79 (1), 140-150.

Taft, T. H., Kern, E., Kwiatek, M. A., et al. (2011). The adult eosinophilic esophagitis quality of life questionnaire: a new measure of health-related quality of life. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 34 (7), 790-798.

