



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

---

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**  
**HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"**  
**CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**TRASTORNOS GASTROINTESTINALES EOSINOFÍLICOS EN PACIENTES**  
**PEDIÁTRICOS DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA**

**GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIATRICA**

**PRESENTA:**

**MAURA TORRES AGUILERA**

**ASESOR:**

**DR. JOSE ANTONIO CHAVEZ BARERERA**



**CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DEL 2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## IDENTIFICACION DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

**Dr. José Antonio Chávez Barrera**

Medico No Familiar

Adscrito al Servicio de Gastroenterología Pediátrica

Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza

Instituto Mexicano del Seguro Social

E-mail: [jach27169@hotmail.com](mailto:jach27169@hotmail.com)

Teléfono: 55 32 76 88 30

ALUMNA

**Dra. Maura Torres Aguilera**

Residente de segundo año de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica

Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza

Instituto Mexicano del Seguro Social

E-mail: [mauri\\_ta@hotmail.com](mailto:mauri_ta@hotmail.com)

Teléfono: 55 32 76 88 30

# CONTENIDO

Página

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| Resumen .....                  | 4  |
| Marco teórico .....            | 5  |
| Justificación y Objetivos..... | 11 |
| Material y Métodos.....        | 12 |
| Resultados.....                | 13 |
| Discusión y Conclusiones ..... | 19 |
| Bibliografía.....              | 22 |

## RESUMEN

**Antecedentes:** Los trastornos gastrointestinales eosinofílicos abarcan un grupo de enfermedades caracterizadas por infiltración anormal de eosinófilos. De estas afecciones la esofagitis eosinofílica (EoE) esta bien definida y el resto de las enfermedades, se consideran un grupo heterogéneo de trastornos superpuestos, con variación en el grado de afectación y heterogeneidad en la profundidad de la participación de las diferentes capas del tracto gastrointestinal.

**Objetivo:** Describir los principales datos clínicos, de laboratorio, endoscópicos e histológicos al diagnóstico inicial en sujetos con trastornos gastrointestinales eosinofílicos, atendidos en el servicio de Gastroenterología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza en un periodo de 10 años.

**Material y Métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo. Se incluyeron sujetos con diagnóstico confirmado mediante estudio anatomopatológico de enfermedad eosinofílica gastrointestinal (EEG), menores de 16 años de edad, atendidos en el servicio de Gastroenterología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza, en un periodo de 10 años (2007 a 2017). Se obtuvieron los datos demográficos, clínicos, de laboratorio y gabinete de los expedientes clínicos del hospital, el análisis de los pacientes se efectuó con estadística descriptiva.

**Resultados:** Se registraron 27 casos de EEG en los últimos 10 años, con una edad media de 7.9 años (0.5 -14), 57% masculino. Se dividieron en dos grupos, con análisis de dos grupos: (G1) esofagitis eosinofílica y (G2) otras EEG. En el G1 con edad media de 8.9 (2-13) años, 45%(5) masculino, los síntomas más reportados al debut de la enfermedad fueron en el 81%(9) reflujo, 6(56%) dolor abdominal, 45%(5) náusea, 36% (4) disfagia. El 100%(11) era eutrófico, 45% (5) tenía antecedente de atopía familiar, 100%(11) atopía personal (9 rinitis alérgica, 9 alergia alimentaria, 8 asma, 3 dermatitis atópica), 18%(2) eosinofilia y 54%(6) Inmunoglobulina E ( Ig E) elevada; el 72%(8) tuvo pruebas cutáneas de alergia a alimentos positivas. Los hallazgos endoscópicos más frecuentes fueron 45%(5) esófago normal, 3 (27%) traquealización esofágica, 3 (27%) placas blanquecinas. El G2 con edad media de 7.5 (0.5-14) años, 63% (7) masculino, los síntomas más reportados fueron en 72% (8) dolor abdominal, 54% (6) sangrado de tubo digestivo bajo, 36% (4) vómito, diarrea y distensión abdominal. Al diagnóstico inicial el 36% (4) se encontraron con talla baja para la edad, 36%(4) con antecedente de atopía familiar y 27%(3) con antecedentes heredofamiliares de cáncer del tracto digestivo; el 90%(10) tenía antecedente de atopía personal (8 alergia alimentaria, 6 rinitis alérgica, 3 dermatitis atópica y 3 asma); 27% (3) con eosinofilia y 54%(6) con Ig E elevada; el 54%(6) contaba con pruebas cutáneas de alergia a alimentos positivas, siendo la leche de vaca la más frecuentemente reportada en un 36% de los casos. Los hallazgos endoscópicos fueron duodenopatía (6), gastropatía (5) y colonopatía (4). En el examen histológico el 90% (10) presentó enfermedad limitada a la mucosa y 10 % afección muscular.

**Conclusiones:** En edad pediátrica se debe tener un alto índice de sospecha de trastornos gastrointestinales eosinofílicos en sujetos atópicos con síntomas gastrointestinales inespecíficos, con realización de estudio endoscópico e histológico para descartar estas enfermedades.

## MARCO TEORICO

los eosinófilos se observan normalmente en todo el tracto gastrointestinal, (a excepción en el esófago) son una parte importante del sistema inmune innato del sistema digestivo. (1) Inusualmente, la infiltración eosinofílica del intestino se produce en ausencia de las causas antes mencionadas, a dichos trastornos con tal infiltración se denominan colectivamente trastornos gastrointestinales eosinofílicos (EGID),(2) los cuales se caracterizan por una infiltración eosinofílica anormal de diferentes segmentos del tracto gastrointestinal en ausencia de una causa identificable, siendo una enfermedad crónica que afecta de forma importante la calidad de vida de quienes lo padecen. (3-5) Los trastornos gastrointestinales asociados a eosinofilia incluyen la esofagitis eosinofílica (EoE), la gastritis eosinofílica (EG), la gastroenteritis eosinofílica (EGE), la enteritis eosinofílica y la colitis eosinofílica (CE). Las entidades como gastritis eosinofílica, enteritis eosinofílica y gastroenteritis eosinofílica en niños no están bien caracterizadas. Se consideran un grupo heterogéneo de trastornos superpuestos, con variación en el grado de afectación de la enfermedad del estómago y del intestino delgado, y una mayor heterogeneidad en la profundidad de la participación de las diferentes capas del tracto gastrointestinal.(6)

La Esofagitis eosinofílica es la más común de estas condiciones con una estimación de prevalencia reciente de 57 pacientes / 100.000 individuos en los Estados Unidos de América. (7) Las prevalencias estimadas estandarizadas son para gastritis eosinofílica 6,3 / 100.000, para gastroenteritis eosinofílica 8.4 / 100.000, y de colitis eosinofílica con 3.3 / 100.000. La prevalencia de gastroenteritis eosinofílica fue más alta entre los niños menores de 5 años, mientras que la gastritis eosinofílica fue prevalente entre los grupos de mayor edad. (8) La gastroenteritis eosinofílica, la gastritis eosinofílica y la colitis eosinofílica son un grupo de enfermedades raras y aún mal definidas, caracterizadas por eosinofilia limitada al tracto gastrointestinal (esófago, estómago, duodeno, íleo, colon) (9). La gastroenteritis eosinofílica se caracterizan por la participación de múltiples ubicaciones en el tracto gastrointestinal. Cuando los eosinófilos están aislados en una parte del tracto GI, se llama gastritis eosinofílica (EG) o colitis eosinofílica (EC). Se han reportado casos de ileítis eosinofílica condición aún menos estudiada, ya que las biopsias del íleon rara vez se obtienen (10).

El diagnóstico se basa principalmente en criterios clínicos patológicos. El tipo de inflamación responsable de gastroenteritis, gastritis y colitis eosinofílica parece ser similar, y aun no es claro si son enfermedades diferentes, o un espectro de un mismo proceso patológico común. (11). El reclutamiento de eosinófilos a los tejidos gastrointestinales está mediado principalmente por eotaxinas. Un aumento de los eosinófilos en la sangre o tejidos periféricos puede resultar de diferentes mecanismos, uno de ellos es expansión policlonal de los eosinófilos, que puede resultar de la sobreproducción de IL-5. Esto se denomina eosinofilia reactiva o secundaria. Pueden producirse cantidades suficientes de IL-5 para causar eosinofilia por linfocitos de células T auxiliares de tipo 2 (Th2) y células linfoides innatas del grupo 2 (ILC-2) en el establecimiento de infecciones helmínticas (9-13), exposición a alérgenos y ciertas

enfermedades específicas de órganos como los trastornos gastrointestinales eosinofílicos. (14) Los daños en los tejidos son más probables cuando el recuento absoluto de eosinófilos excede más de 1500 por cada microlitro, pero puede ocurrir daño incluso con bajos niveles de eosinófilos en la sangre. (15) El grado de eosinófilos en la sangre periférica no siempre predice con precisión el riesgo de daño a órganos. Por lo tanto, la afectación de los órganos y los daños en los órganos finales no pueden predecirse por un recuento elevado de eosinófilos, ni pueden ser excluidos por un recuento normal de eosinófilos. (16)

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad inflamatoria crónica definida por síntomas de disfunción esofágica, infiltrado eosinofílico en el epitelio esofágico y ausencia de otras causas potenciales de eosinofilia esofágica. (5) Descrito por primera vez en 1978. (17) En Estados Unidos de América y Europa, los estudios epidemiológicos encontraron una prevalencia de 50 por cada 100.000 habitantes. (18) Puede afectar a cualquier edad, siendo más frecuente en la tercera y cuarta décadas de la vida, con predominio de 3:1 en hombres. (19). Se identificó un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en el gen de la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) en el cromosoma Xp22.3 y también en el cromosoma Yp11.3. Estos hallazgos pueden ser una posible explicación de la prevalencia de esofagitis eosinofílica en los hombres. (20) La etnia caucásica está más comúnmente afectada, con un predominio de 90% en algunos estudios de caso, y la enfermedad puede afectar también a las poblaciones afroamericanas, asiáticas, nativas americanas e hispanas. (21)

Es un trastorno mediado por el sistema inmunitaria, en el que los antígenos alimentarios y ambientales simulan una respuesta inflamatoria Th2. (22) Tiene una patogénesis inmunoalérgica, predominantemente inflamatoria durante la infancia (fenotipo inflamatorio) y con progresión a fibrosis secundaria (fenotipo fibro-estenotante), caracterizada por signos y síntomas de disfunción esofágica relacionados con inflamación eosinofílica limitada al esófago, con un conteo de 15 o más eosinófilos por campo de alto poder. (23) En los niños es más un proceso inflamatorio, con síntomas comunes, incluyendo falla de medro, vómitos, dolor abdominal y pirosis. Al considerar este diagnóstico, los pacientes deben recibir inhibidor de bomba de protones, y después de al menos 6 a 8 semanas de tratamiento, los pacientes deben someterse a una endoscopia superior con toma de biopsia. Aunque el esófago distal es típicamente más afectado, las biopsias deben tomarse de múltiples niveles del esófago, ya que EoE es una enfermedad irregular. (27) Con el fin de hacer un diagnóstico de EoE, las biopsias también deben tomarse del estómago y duodeno para asegurarse de que la eosinofilia excesiva no está presente en esos sitios, ya que el aumento de la eosinófilos en el estómago o duodeno podría sugerir gastroenteritis eosinofílica.

No existen pruebas serológicas, radiológicas o de heces que hayan demostrado ser diagnósticos de EoE. (28-30) En EoE, Los hallazgos endoscópicos visuales, incluyen formación de anillos concéntricos (traquealización del esófago), surcos verticales lineales y parches o placas blancas diseminados a lo largo de la superficie de la mucosa. Estos hallazgos

están presentes en hasta el 70% de los pacientes, pero no son patognomónicos para la enfermedad. El 30% restante tienen visualmente una mucosa esofágica normal. (28)

En el año 1995 Kelly y colaboradores, reportaron remisión de EoE, en un grupo de 10 niños con afección grave, refractario a otras terapias, utilizaron exclusivamente una fórmula no antigénica a base de aminoácidos para alimentarlos de forma exclusiva, después de un mínimo de 6 semanas, la enfermedad se había resuelto completamente en 8 niños, mientras que los 2 restantes mostraron mejoría sintomática y una reducción significativa en el infiltrado eosinofílico. Este resultado demostró que EoE se trata principalmente una reacción inmune a las proteínas alimentarias. (34) La alta eficacia de las fórmulas elementales se ha confirmado repetidamente en los informes posteriores tanto en niños, adolescentes y en adultos, sin embargo, el apego a esta dieta es un problema importante. (35-36)

Otra medida terapéutica es eliminar de la dieta del paciente los 6 tipos de alimentos más frecuentemente asociados con alergias alimentarias en niños: proteína de la leche de vaca, trigo, huevos, soya, cacahuetes / frutos secos y pescados y mariscos). El estudio inicial mostró que después de un período de 6 semanas, esta dieta de restricción de 6 alimentos, condujo a la resolución de la enfermedad (definida como ausencia de síntomas y menos de 10 eosinófilos / HPF en biopsias esofágicas) en 26 de 35 pacientes (74%), así como una remisión parcial (<20 eosinófilos / HPF) en otros 3 pacientes. (41) Un metaanálisis de 7 estudios demostró que la efectividad global de la dieta de eliminación de 6 grupos de alimentos para inducir la remisión de la infiltración eosinofílica en EoE a niveles por debajo del umbral diagnóstico fue del 72%, con alta concordancia en la tasa de remisión, así como sus tasas de adherencia mucho más altas en comparación con las dietas elementales. Sin embargo, la eliminación de 6 tipos de alimentos para lograr la remisión debe ser tomada como un primer paso en el tratamiento de pacientes con la enfermedad, que debe seguirse en todos los casos mediante la reintroducción progresiva de alimentos para identificar el o los alimentos específicos responsable (s). Después de la reintroducción secuencial de los alimentos, sólo 1 o 2 alimentos se identifican como responsables de EoE en el 65% a 85% de todos los pacientes con EoE, independientemente de la edad. (39)

La gastroenteritis eosinofílica (EGE), es una enfermedad rara, descrita por primera vez en 1937. (50) Donde la inflamación eosinofílica se produce en el tracto gastrointestinal en ausencia de causas secundarias (insuficiencia suprarrenal, reacciones de hipersensibilidad a medicación, enfermedad vascular de colágeno, malignidad, síndrome hipereosinofílico o infección parasitaria). (51) La EGE es una afección crónica poco frecuente del tracto digestivo, caracterizada por la infiltración eosinofílica de la pared gastrointestinal, que suele afectar al estómago, el intestino delgado y menos comúnmente, el colon. (52) Aunque los casos han sido reportados desde la infancia hasta la edad adulta, la incidencia máxima de presentación es típicamente durante la tercera a quinta década de vida. (53)



El diagnóstico de EGE es más comúnmente descrito en la población caucásica, pero hay informes que documentan la ocurrencia en todas las razas y orígenes étnicos. (54) La mayoría de estos pacientes, hasta el 70%, reportan antecedentes personales o familiares de otros trastornos atópicos concurrentes incluyendo asma, eccema o fiebre del heno. (55) En general, se estima que su incidencia es de 1-30 / 100.000, pero esto podría ser muy subestimado. De hecho, un estudio reciente ha encontrado que el 0.67% de todas las biopsias realizadas en un centro cumplieron los criterios de EGE. (56, 57) Una revisión sistémica de estudios que investigan la eficacia de las intervenciones dietéticas reportó que las dietas elementales en los niños se asociaron al 75,8% a mejoría clínica, pero pocos de estos pacientes se sometieron a una evaluación histológica. El resultado de las pruebas de alergia fue poco empleada en EGE. La eliminación empírica de alimentos asociados a la alergia fue la opción más comúnmente utilizada. (58)

En los pacientes con alergia y EGE (a excepción de alergia alimentaria anafiláctica convencional), se ha identificado una población de células T 2 auxiliares (Th2) específicas de alérgenos alimentarios de interleucina-5 (IL-5). (59) Lo cual sugiere que la exposición al alimento activa y conduce la diferenciación de IL-5 + células Th2 en EGE, lo que lleva a la eosinofilia intestinal. La familia de eotaxina de quimiocinas parece desempeñar un papel central en el reclutamiento de eosinófilos en el intestino en respuesta a antígeno. (60) Una vez que los eosinófilos se reclutan en el tracto gastrointestinal, son capaces de persistir a través de la liberación de citoquinas activas de eosinófilo, como IL-3, IL-5, granulocitos y macrófagos factor estimulante de colonias. (61) Los eosinófilos también pueden causar inflamación local por la liberación de la proteína básica mayor de eosinófilos, una proteína citotóxica catiónica. (62)

En la EGE, puede haber infiltración eosinofílica a lo largo de las diferentes capas del tracto gastrointestinal (mucosa, capa muscular, serosa). La afección a nivel de mucosa se da en 57,5% de los casos. Los síntomas típicos no son específicos, e incluyen dolor abdominal de carácter cólico, náuseas, vómitos y diarrea, por lo que en algunos casos puede establecerse el diagnóstico erróneo de síndrome de intestino irritable. El estómago y el duodeno son los lugares afectados con mayor frecuencia. Se ha descrito una afectación muscular que podría ser la responsable de la aparición de disfagia y episodios de impactación alimentaria. (66) En cuanto al predominio por grupos etarios, lo reportado a nivel nacional en Estados Unidos de América (base nacional con 994 pacientes con gastroenteritis eosinofílica), señala que la prevalencia de gastroenteritis eosinofílica disminuyó gradualmente con la edad, con mayor prevalencia tanto para niños como para niñas en pacientes menores de 5 años, 17.6 pacientes / 100.000 y 16.7 pacientes / 100.000, respectivamente (8).

En niños sanos, el número de eosinófilos en el antro y fondo gástrico es de 0-10 por campo de alto poder(68). Los infiltrados eosinofílicos en la gastritis eosinofílica pueden ser desiguales y el número de umbral mínimo de eosinófilos gástricos requeridos para el diagnóstico varía entre los investigadores, oscilando entre 20 y 30 eosinófilos por campo de alto poder, y desde cinco

hasta tan alto como el hallazgo de 80 eosinófilos por HPF en pacientes EG. (69-70). Un estudio realizado en el año 2014, evaluó a 30 pacientes pediátricos con gastritis eosinofílica, no evidencio predominio por género, la edad media de los sujetos en el momento del diagnóstico fue de 7,5 años (rango 0,2-15,2 años) y 29 de 30 sujetos eran caucásicos. Los principales síntomas fueron variables, siendo el dolor abdominal el más frecuente, seguido de vómitos. Otros síntomas y signos principales incluyeron anemia, melena, aversiones al alimento, falla de medro, edema y ascitis. Las características endoscópicas de la mucosa gástrica fueron muy variables e incluyeron aspecto normal, parches eritematosos difusos, erosiones, úlceras, placas blancas y lesiones nodulares con exudados. Un gran número de niños de esa serie de casos eran atópicos, con un 45% con antecedentes de asma, un 43% con rinitis alérgica, un 22% con dermatitis atópica y se documentó en 43% antecedente de alergia alimentaria en valoración por servicio de inmuno-alergias. En total, 6 de 27 (22%) tenían antecedentes de enteropatía perdedora de proteínas asociada. Y 86% mostraron evidencia de sensibilización a varios alimentos, definida por las pruebas cutáneas positivas y / o por los niveles séricos de IgE específicos de los alimentos. (71)

La colitis eosinofílica ocurre más frecuentemente en individuos atópicos, se observa a menudo en los lactantes y se considera parte del espectro de la enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (72) muy rara vez también puede ocurrir en niños mayores y adultos. (73) La CE puede ser más severa en comparación con otras formas de trastornos intestinales eosinofílicos y con frecuencia requieren hospitalización para tratar la afección aguda. Los síntomas varían dependiendo la localización de los eosinófilos: en la variante predominante de la mucosa se presenta con enteropatía perdedora de proteínas, malabsorción y diarrea (74) La enfermedad predominantemente muscular presenta síntomas de obstrucción intestinal, vólvulo, intususcepción y perforación intestinal. (75) La enfermedad que involucra la serosa, se presenta con ascitis eosinofílica, una vez que se sospecha, los eosinófilos en las biopsias de colon obtenidas con colonoscopia o de líquido de ascitis confirman el diagnóstico. A su vez, también la eosinofilia en colon puede ser un signo de enfermedad inflamatoria intestinal temprana (EII), en particular enfermedad de Crohn, o enfermedades autoinmunes especialmente del tejido conectivo. (76-77) El criterio diagnóstico de proctocolitis reportado por Hwang, estableció que el diagnóstico histológico de proctocolitis inducida por alimentos, es compatible con eosinófilos en la lámina propia de  $\geq 60$  células / 10 campos de alta potencia.(78) Además de los recuentos de la densidad total de eosinófilos, algunos estudios han evaluado la desgranulación como un indicador de la activación de los eosinófilos. Es posible observar la desgranulación en secciones rutinariamente teñidas y clasificarla semicuantitativamente. (79) Teóricamente, la desgranulación de eosinófilos puede conducir a daño lisosómico, oxidativo y citotóxico ya largo plazo, fibrosis localizada(80). La colitis eosinofílica no está asociada con cambios arquitectónicos endoscópicos o histológicos característicos. Otros hallazgos histológicos que pueden observarse en pacientes con elevación de la densidad de eosinófilos en el colon son los microabscesos eosinofílicos, la criptitis eosinofílica y los eosinófilos dentro del compartimento epitelial superficial. Se han descrito ganglionitis eosinofílica en el plexo de Meissner en tres casos de pseudoobstrucción del colon en niños, lo que sugiere que los

síntomas de infiltración eosinofílica del colon pueden deberse a dismotilidad inducida por ganglioneuritis.(81)

El diagnóstico de colitis eosinofílica en los lactantes es más frecuente, y en este caso la colitis eosinofílica se presenta en forma de inflamación alérgica del colon en respuesta a la proteína de la leche de vaca o puede estar asociada con otros trastornos atópicos (forma primaria), mientras que en los adultos jóvenes se presenta habitualmente en una forma secundaria, en el curso de otras enfermedades del tracto gastrointestinal (80). Los eosinófilos son también una parte del infiltrado inflamatorio en la enfermedad inflamatoria intestinal, aunque, son una pequeña parte de los leucocitos, tanto su presencia como la cantidad es un mal pronóstico en esta enfermedad (82).

La proctocolitis eosinofílica de la infancia se produce en lactantes que son amamantados o que reciben una fórmula de leche de vaca o leche de soya. Los síntomas de presentación típicamente ocurren a los 2 meses de edad e incluyen diarrea crónica que contiene sangre y moco. Los cambios visuales durante la colonoscopia son variables, pero pueden incluir eritema irregular, localizada, edema y, ocasionalmente, nódulos linfoides. La histología puede demostrar eosinófilos y la infiltración de células plasmáticas de la lámina propia (83).

## JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

Los trastornos gastrointestinales eosinofílicos abarcan un grupo de enfermedades descritas de forma reciente, los hallazgos encontrados en las series internacionales realizados en población anglosajona señalan que el diagnóstico y tratamiento temprano en la población pediátrica afectada se relaciona a un mejor pronóstico y respuesta a la remisión inicial de la patología y existe evidencia de particularidades en las diferentes razas afectadas. El diagnóstico de estas afecciones es problemático, ya que se requiere confirmación histológica, la cual debe ser considerada en el paciente con síntomas crónicos y recurrentes gastrointestinales inexplicables. La evolución de esta patología en niños es poco conocida, y hasta la fecha los estudios señalan una tendencia a la cronicidad, difícil manejo, mal pronóstico, con altas probabilidades de recidivas, disfunción, y disminución de la calidad de vida de los sujetos afectados.

La literatura internacional en estas entidades está basada en publicación de grupos de series de casos y se cuenta con escasos estudios en población pediátrica latina. En nuestro país es rara vez reportada, tal vez por las características raciales de la población o por una sospecha diagnóstica insuficiente. Los datos publicados acerca de las enfermedades eosinofílicas que afectan el tracto digestivo en nuestro país se limitan a series de casos y casos individuales. En nuestro país se cuentan con escasos reportes acerca de estas patologías, así como las particularidades de estas afecciones.

Por lo que el presente proyecto pretende con sus resultados, sentar las bases para implementar flujogramas de diagnóstico aplicables a nuestra población, ya que es común que los síntomas de estas enfermedades sean inespecíficas y en muchas ocasiones se retarde el diagnóstico, ocasionando que no sea posible dar un tratamiento adecuado de forma oportuna.

Por lo que el objetivo del trabajo actual es reportar la prevalencia en los últimos 10 años de trastornos gastrointestinales eosinofílicos en sujetos edad pediátrica atendidos en el Hospital General del Centro Médico La Raza, así como describir los principales hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos en el diagnóstico inicial de esta población.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo, el cual se realizó en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza, Unidad Médica de Alta Especialidad de la Ciudad de México. Se revisaron expedientes clínicos de pacientes de edades comprendidas entre 1 mes de vida hasta 16 años de edad de ambos géneros, atendidos en el servicio de Gastroenterología Pediátrica durante el periodo de enero de 2007 a mayo de 2017, con los siguientes:

- **Criterios de inclusión:** Expedientes de pacientes con datos clínicos y estudio anatomopatológico compatible con trastorno gastrointestinal eosinofílico como esofagitis eosinofílica, gastro enteropatía eosinofílica, gastritis eosinofílica, duodenitis eosinofílica, enteritis eosinofílica y colitis eosinofílica.
- **Criterios de exclusión:** Expedientes de pacientes que tengan comorbilidades que justifiquen el infiltrado eosinofílico a nivel gastrointestinal, como síndrome hipereosinofílico, enfermedades infecciosas o parasitarias y enfermedad inflamatoria intestinal.
- **Criterios de eliminación:** Expedientes de pacientes incompletos o extraviados.

De los expedientes se obtuvieron **las** características demográficas, (edad, género), síntomas y signos en la presentación inicial (síntomas y signos de tracto digestivo, síntomas generales, **peso y talla del paciente al diagnóstico inicial**) hallazgos endoscópicos, hallazgos en biopsias de tracto digestivo, antecedente de atopia familiar, antecedente de atopia personal (asma, rinitis, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, alergia alimentaria), Nivel de eosinófilos en sangre periférica al diagnóstico de la enfermedad, nivel de inmunoglobulina E al diagnóstico de la enfermedad, así como reporte de pruebas de alergia a alimentos.

Para el análisis de datos de los pacientes se utilizó estadística descriptiva, con reporte de los datos en medias y proporciones. Este estudio se realizó con los recursos humanos del Hospital General Gaudencio González Garza de la UMAE Centro Medico La Raza. La captura de datos de expedientes clínicos de los sujetos de estudio se desarrollo durante el año 2017.

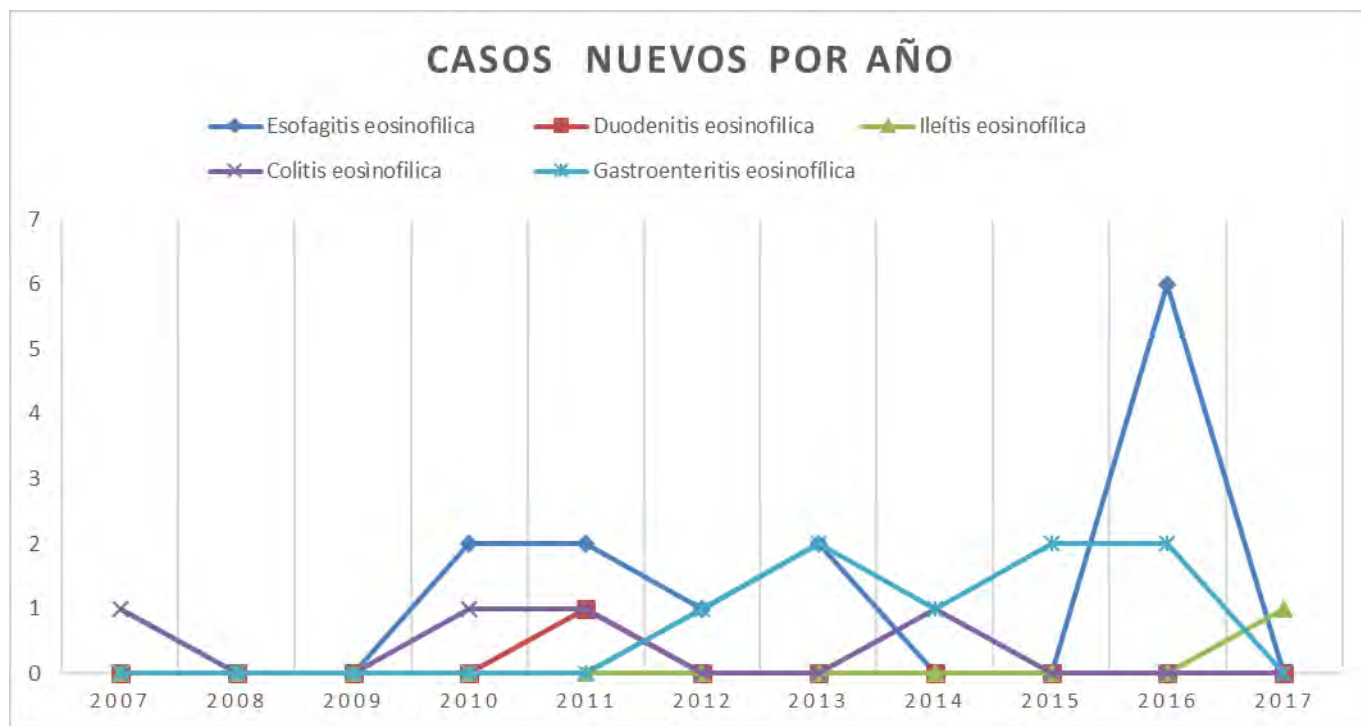
**Consideraciones Éticas:** El presente estudio no viola ninguno de los principios básicos de la investigación científica, en seres humanos, establecido en la Asamblea Médica Mundial de la declaración de Helsinki en 1964, ni las revisiones hechas por la misma asamblea en Tokio en 1972, Venecia 1983 y Hong Kong en 1989. Por otra parte, la investigación se apega a la ley general de salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud y las normas dictadas por el Instituto Mexicano del Seguro Social. Se realizó previa autorización por el Comité de Ética Local.

## RESULTADOS

**Datos epidemiológicos:** Se registraron 27 nuevos casos de enfermedades gastrointestinales eosinofílicas en los últimos 10 años, en el periodo de enero 2007 a mayo 2017, atendidos en el servicio de Gastro pediatría del Centro Nacional La Raza, de estos, 13 casos fueron esofagitis eosinofílica, 8 gastro enteropatía eosinofílica, 4 colitis eosinofílica, 1 ileítis eosinofílica y 1 duodenitis eosinofílica. La edad media de los pacientes fue de 7.9 (0.5-15) años, el 55% genero masculino. (Ver figura 1-2)



*Figura 1. Tipo y frecuencia de trastornos gastrointestinales eosinofílicos en sujetos pediátricos atendidos en Hospital de Tercer Nivel, en el periodo de 2007 a 2017. Ciudad de México*



*Figura 2. Numero de casos nuevos por año de enfermedades gastrointestinales eosinofílicas en sujetos pediátricos atendidos en Hospital de Tercer Nivel, en el periodo de 2007 a 2017. Ciudad de México*

Cuadro clínico al diagnóstico inicial: Para el análisis datos clínicos, de laboratorio, endoscópicos y de anatomía patológica se eliminaron 5 pacientes por tener expediente extraviado o incompleto. Debido a las características de este tipo de trastornos, se dividieron en dos grupos: grupo 1 (G1) a 11 sujetos con diagnóstico de esófagitis eosinofílica y en grupo 2 (G2) a 11 sujetos con otros trastornos gastrointestinales eosinofílicos como gastroenteritis eosinofílica, colitis eosinofílica, duodenitis eosinofílica e ileítis eosinofílica.

En el G1 con edad media de 8.9 (2-13) años, 45%(5) masculino, los síntomas más reportados al debut de la enfermedad fueron en el 81%(9) reflujo, 6(56%) dolor abdominal, 45%(5) náusea, 36% (4) disfagia. El 100%(11) era eutrófico, 45% (5) tenía antecedente de atopía familiar, 100%(11) atopía personal (9 rinitis alérgica, 9 alergia alimentaria, 8 asma, 3 dermatitis atópica), 18%(2) eosinofilia y 54%(6) Inmunoglobulina E (Ig E) elevada; el 72%(8) tuvo pruebas cutáneas de alergia a alimentos positivas. Los hallazgos endoscópicos más frecuentes fueron 45%(5) esófago normal, 3 (27%) traquealización esofágica, 3 (27%) placas blanquecinas. (Ver Figura 3)

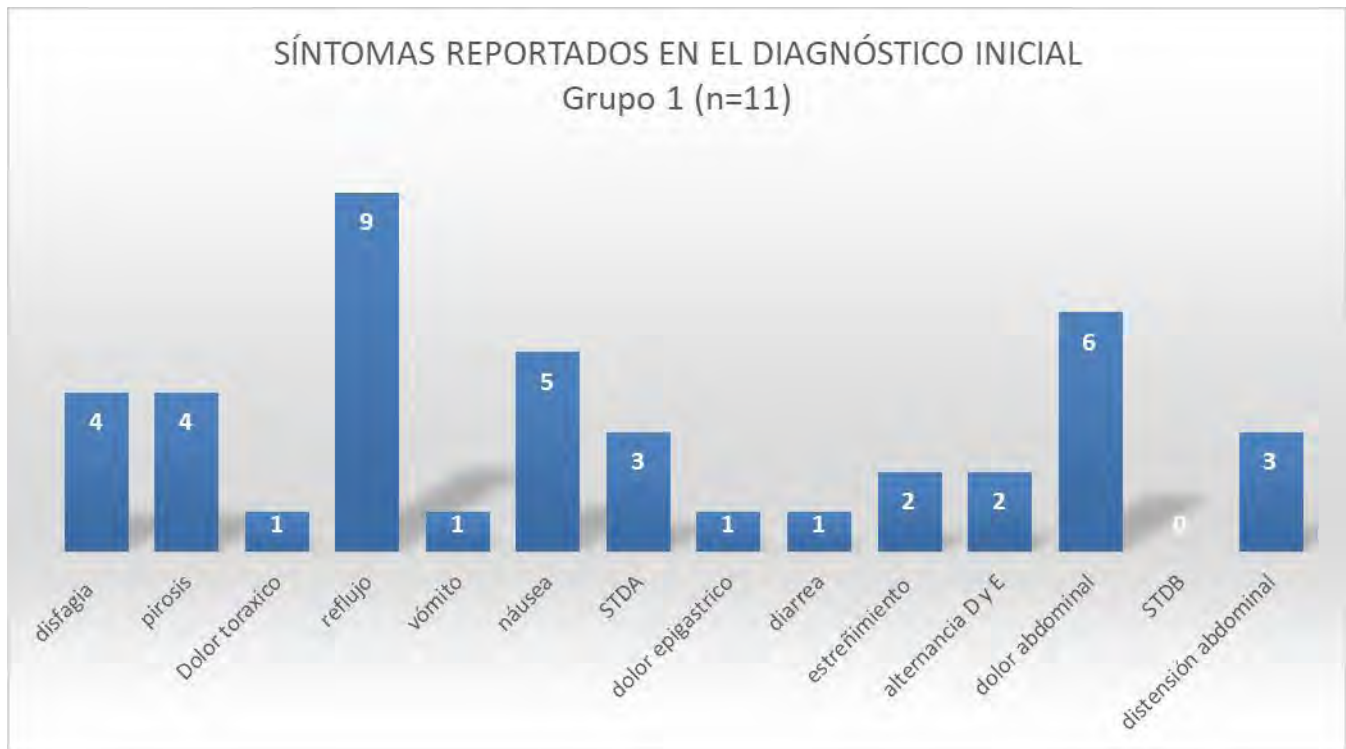


Figura 3. Síntomas reportados al diagnóstico inicial en sujetos del Grupo 1 (esofagitis eosinofílica) de edad pediátrica atendidos en Hospital de Tercer Nivel, en el periodo de 2007 a 2017. Ciudad de México



El G2 con edad media de 7.5 (0.5-14) años, 63% (7) masculino, los síntomas más reportados fueron en 72% (8) dolor abdominal, 54% (6) sangrado de tubo digestivo bajo, 36% (4) vómito, diarrea y distensión abdominal. Al diagnóstico inicial el 36% (4) se encontraron con talla baja para la edad, 36%(4) con antecedente de atopía familiar y 27%(3) con antecedentes heredofamiliares de cáncer del tracto digestivo; el 90%(10) tenía antecedente de atopía personal (8 alergia alimentaria, 6 rinitis alérgica, 3 dermatitis atópica y 3 asma); 27% (3) con eosinofilia y 54%(6) con Ig E elevada; el 54%(6) contaba con pruebas cutáneas de alergia a alimentos positivas, siendo la leche de vaca la más frecuentemente reportada en un 36% de los casos. Los hallazgos endoscópicos fueron duodenopatía (6), gastropatía (5) y colonopatía (4). En el examen histológico el 90% (10) presento enfermedad limitada a la mucosa y 10 % afección muscular. (Ver Figura 4)

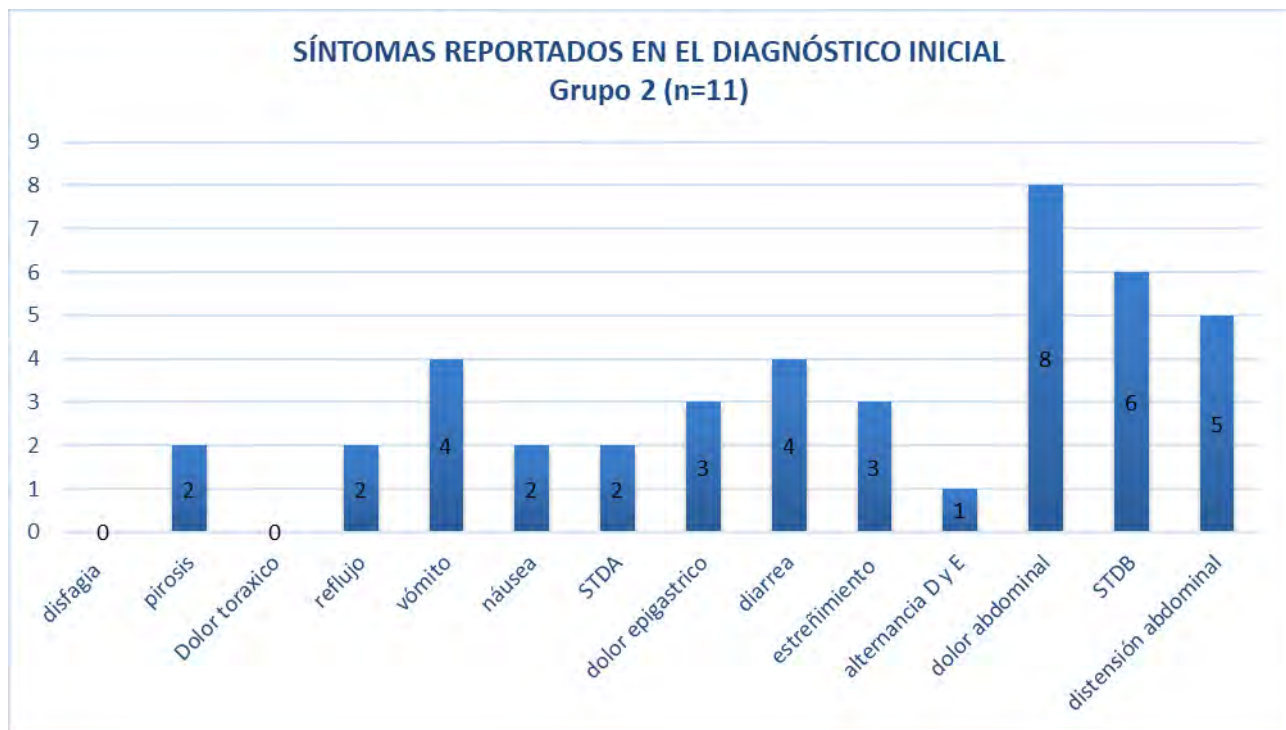


Figura 4. Síntomas reportados al diagnóstico inicial en sujetos del Grupo 2 (Otros trastornos gastrointestinales eosinofílicos NO EoE) de edad pediátrica atendidos en Hospital de Tercer Nivel, en el periodo de 2007 a 2017. Ciudad de México

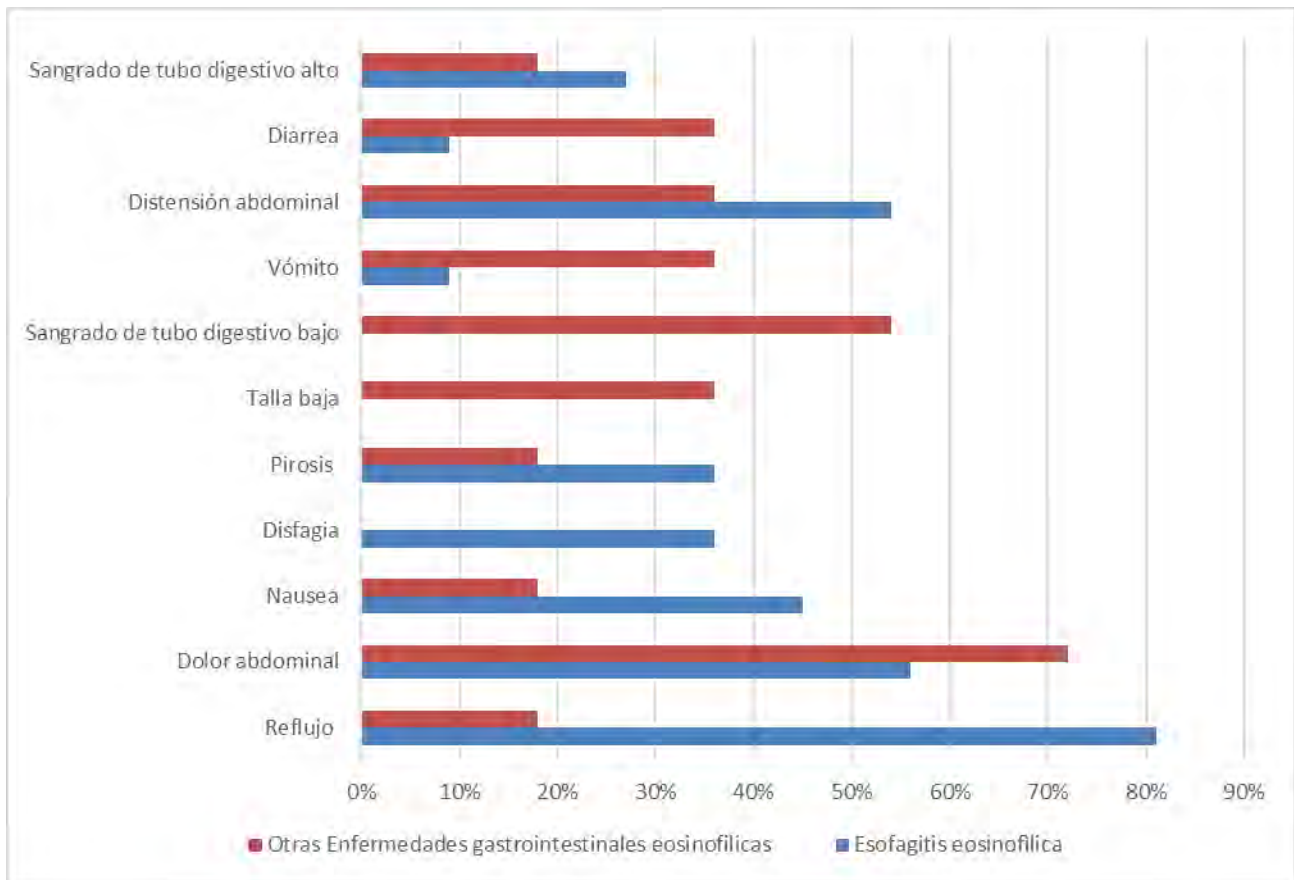
Al obtener los datos por enfermedad observamos un predominio de reflujo en el 81% de los pacientes con esofagitis eosinofílica, dolor abdominal en el 72% de los sujetos con otros trastornos gastrointestinales eosinofílicos (No EoE), hay una alta prevalencia de antecedentes personales de atopia en ambos grupos G1 con 100% y G2 con 90%. ( Ver Tabla 1 y Figura 5)

**SIGNOS Y SÍNTOMAS AL DIAGNÓSTICO INICIAL POR DIAGNOSTICO  
GRUPO 1 Y 2 (n22)**

|  | <b>Esofagitis<br/>eosinofílica<br/>(n11)</b> | <b>Ileítis<br/>eosinofílica<br/>(n1)</b> | <b>Colitis<br/>eosinofílica<br/>(n3)</b> | <b>Gastroenteritis<br/>eosinofílica<br/>(n7)</b> |
|--|--|--|--|--|
| Disfagia                               | 4  | 0  | 0  | 0  |
| Pirosis                                | 4  | 0  | 0  | 2  |
| Dolor torácico                         | 1  | 0  | 0  | 0  |
| Reflujo gastro esofágico               | 9  | 0  | 0  | 2  |
| Vómito                                 | 1  | 0  | 1  | 3  |
| Nausea                                 | 5  | 0  | 0  | 2  |
| Sangrado de tubo digestivo alto        | 3  | 0  | 0  | 2  |
| Dolor epigástrico                      | 1  | 1  | 0  | 2  |
| Diarrea                                | 1  | 1  | 1  | 2  |
| Estreñimiento                          | 2  | 0  | 0  | 3  |
| Alternancia de diarrea y estreñimiento | 2  | 0  | 1  | 0  |
| Dolor abdominal                        | 6  | 1  | 1  | 6  |
| Sangrado de tubo digestivo bajo        | 0  | 1  | 2  | 3  |
| Distensión abdominal                   | 3  | 0  | 2  | 3  |
| Talla Baja                             | 0  | 0  | 1  | 3  |

**Tabla 1.** Signos y síntomas al diagnóstico inicial en sujetos pediátricos con trastorno gastrointestinal eosinofílico en un Hospital de tercer nivel, en el periodo de 2007 a 2017. Ciudad de México.

## CUADRO CLÍNICO INICIAL AL DIAGNOSTICO INICIAL EN AMBOS GRUPOS



**Gráfica 5.** Frecuencia de signos y síntomas al diagnóstico inicial en el G1 y G2 en sujetos pediátricos con trastorno gastrointestinal eosinofílico en un Hospital de tercer nivel, en el periodo de 2007 a 2017. Ciudad de México.

## DISCUSION Y CONCLUSIONES

Al igual que lo reportado en la literatura internacional, podemos observar un incremento en el número de casos de trastornos gastrointestinales eosinofílicos en los últimos años, este incremento probablemente sea relacionado una mayor sospecha diagnóstica y a la implementación de las Guías de Práctica Clínica Internacionales, que han permitido caracterizar a los sujetos con estas afecciones.

En los sujetos con esofagitis eosinofílica en nuestra población, observamos una edad media de diagnóstico inicial y predominio de afección en etapa escolar, con una evidente predominancia del reflujo como síntoma principal, seguido de dolor abdominal, distensión abdominal y posteriormente náusea y pirosis a diferencia de lo reportado en la literatura, sin embargo observamos a su vez que el 100% de los sujetos con esofagitis eosinofílica tenía enfermedades atópicas concomitantes, siendo la alergia alimentaria una de las más predominantes en el 72% de los casos, lo que podría explicar en parte la presencia de dicha sintomatología, más como una superposición sintomática que un dato sugestivo de afección de la enfermedad en cuestión.

La sintomatología habitual reportada en el lactante menor, es el rechazo al alimento; en pre-escolares y escolares predominan los síntomas de reflujo y esofagitis (náuseas, vómitos, pirosis, dolor retroesternal y dolor torácico).(25) La disfagia aparece generalmente de forma tardía y es propia de adolescentes y adultos, suele ser intermitente y su presentación depende de la edad, ya que en pre-escolares y escolares la disfagia suele ser de comienzo insidioso. (26). En los adolescentes, los síntomas principalmente reportados son disfagia con alimentos sólidos, pirosis y dolor torácico, que pueden asociarse con impactación de alimentos con o sin estenosis esofágica. Las estenosis del esófago está presente en el 30% al 80% de los pacientes adultos con esofagitis eosinofílica, pero son menos comúnmente encontrada en niños (<5%), a pesar de que se produce impactación de alimenticios en hasta un 30% de los sujetos. (5) La mayor duración de la enfermedad no tratada, sugiere una evolución de la inflamación a la fibrosis, estenosis y estrechamiento esofágico generalizado.(24)

Un estudio retrospectivo publicado en 2005 en pacientes pediátricos con EoE estimaron la frecuencia de las siguientes características endoscópicas: (31-33) Surcos lineales en el 33-48%; Anillos circulares apilados (esófago "felino") en 44-55%. (Anillos múltiples presentes en el esófago proximal a medial dándole la apariencia de una tráquea); Atenuación del patrón vascular, en 41%; pápulas blanquecinas, en 27% (pueden ser visibles como representación de abscesos eosinófilos en la histología); estenosis en el 10-38% (único o múltiple, con dificultad para el paso del endoscopio), estenosis completa en el 9% (esófago de pequeño calibre, con imposibilidad del paso del endoscopio y peligro de ruptura, asociado a fibrosis histológica). Un dato importante es que se ha reportado esófago normal en el 7-32%. Otro hallazgo reportado

es la fragilidad de la mucosa (31) en nuestro estudio predominó en el 45% un esófago normal, seguido de traquealización esofágica.

Un estudio evaluó una combinación de pruebas cutáneas y pruebas de parches para identificar los alimentos responsables de EoE en una serie de casos en pacientes pediátricos. La exclusión de un promedio de 5 alimentos de la dieta de cada niño (aquellos que produjeron resultados positivos de la prueba cutánea) llevó a la remisión clínica e histológica en el 49% de los pacientes tratados (37). Estos resultados iniciales fueron actualizados por el mismo grupo de investigación después de una década de experiencia, con una eficacia del 53%, sin embargo la sensibilidad y especificidad de las pruebas de alergia de la piel varió mucho, además, estas pruebas demostraron repetidamente una sensibilidad extremadamente baja para la leche de vaca, el alimento principal gatillo para EoE. La estrategia de eliminar empíricamente la leche de vaca de la dieta mientras que también evita los alimentos que produjeron los resultados positivos de la prueba de la alergia de la piel condujo a las tasas de la remisión de hasta 77% (38). Una revisión sistemática demostró que la tasa de remisión alcanzada con esta estrategia fue del 45,5% , con una heterogeneidad amplia en los resultados, con una remisión significativamente más baja en adultos que en niños (32,2% vs 47,9%), así mismo demostró que la eficacia general de las dietas elementales en la inducción de la remisión histológica (es decir, una reducción en los picos de eosinófilos <15 por campo) es de 90,8%. (39) En términos de inducir la remisión histológica, las dietas elementales se ha demostrado que superan no sólo todas las otras estrategias de modificación de la dieta, sino también el tratamiento con corticosteroides tópicos. (40)

En un estudio multicéntrico prospectivo llevado a cabo en España, la eliminación empírica de los 4 alimentos más frecuentemente asociados con el desencadenamiento y mantenimiento de EoE (trigo, leche, huevos y leguminosas incluyendo soya) condujo a la remisión de la enfermedad en 28 de 54 pacientes adultos, los resultados finales indicaron una eficacia global del 72%, similar a la observada con una dieta de 6 alimentos de eliminación. (42) En niños que participaron en un segundo estudio multicéntrico prospectivo alcanzó una remisión en 39 de 55 niños (71%) tras una dieta de eliminación de 4 alimentos. (43) La leche de vaca es el alimento más frecuentemente asociado con EoE en niños y adultos (43,44): está implicado en el origen de la enfermedad en hasta la mitad de los pacientes. La restricción de la leche de vaca exclusivamente, en 17 niños con EoE se ha demostrado para lograr una tasa de remisión del 65% en un informe retrospectivo (45), un estudio comparativo mostró que la eliminación de la leche de la dieta normalizó la histología esofágica en el 64% de los pacientes EoE (46). Los corticosteroides tópicos deglutidos han reemplazado a los corticoesteroides sistémicos para el tratamiento de EoE, especialmente porque estos últimos, no presentan ventajas en términos de resolución de síntomas, tasas de recaída, o el tiempo hasta la recaída, tienen efectos adversos significativamente más graves. (47) los esteroides budesonida y propionato de fluticasona mostraron ser significativamente superiores al placebo en la disminución de la densidad de eosinófilos en la mucosa esofágica, y los corticosteroides tópicos fueron más eficaces en la reducción de pico eosinófilos en los adultos que en los niños (48), aunque esta

diferencia no fue estadísticamente significativa. También se observó una tendencia hacia la superioridad de la budesonida viscosa sobre la fluticasona en aerosol (49).

En la EGE La enfermedad muscular, representan el 30% de los pacientes. Los síntomas son derivados de la rigidez y el engrosamiento de la pared digestiva, lo más típico son los cuadros de obstrucción intestinal con episodios de dolor cólico asociado a náuseas, vómitos y distensión abdominal.(64) también pueden observarse cuadros de pseudoacalasia u obstrucción de la salida gástrica según la localización de la infiltración. (65) En nuestra población estudiada, la frecuencia de enfermedad muscular es menor, ya que por biopsia obtenido mediante endoscopia es difícil obtener secciones de la capa muscular, y la toma de biopsia de espesor total no es rutinaria para esta patología, reservándose en la mayoría de los casos a estado de agudización que pudiesen simular un abdomen agudo e incluso debutar con perforación intestinal, por lo que puede que se encuentre subdiagnosticado en algunos casos la afección muscular, ya que como pudimos observar hay una alta frecuencia de reporte de dolor abdominal en el G2.

En un subgrupo de pacientes EGE primarios, se ha detectado IgE total elevada e IgE específica de los alimentos. La mayoría de los pacientes tienen pruebas positivas de alérgenos de la piel a una variedad de sustancias alimenticias sin ninguna reacción anafiláctica. Se considera que la respuesta inmune a diversos alérgenos alimentarios en el establecimiento de EGE es una reacción retardada de hipersensibilidad. (63) en nuestro estudio observamos que más de la mitad de pacientes tanto del G1 y G2 se encontraban con alergia alimentaria mediada por IgE y niveles de IgE elevados como hallazgo de importancia. La enfermedad serosa es la forma menos frecuente (12,5%). Se caracteriza por la aparición de ascitis rica en eosinófilos como consecuencia del infiltrado inflamatorio eosinofílico transmural, en ocasiones puede aparecer derrame pleural, también eosinofílico. En la mayoría de los casos presentan además síntomas descritos de la afectación mucosa o muscular, ya que se trata de una afectación transmural. (67) En nuestra población estudiada no hubo evidencia de afección a la capa serosa.

En conclusión, observamos que en sujetos en edad pediátrica se debe tener un alto índice de sospecha de trastornos gastrointestinales eosinofílicos, con una mayor énfasis en sujetos atópicos, con síntomas gastrointestinales inespecíficos, la realización de estudio endoscópico y anatomopatológico de forma oportuna es esencial para detectar estas enfermedades, sobre todo en los sujetos portadores de alergia alimentaria que cursan con persistencia de la sintomatología a pesar de un buen apego a las dietas de restricción y tratamiento farmacológico. En nuestra población hace falta más estudios que evalúen la evolución de estos sujetos a largo plazo, así como la respuesta a los distintos tratamientos recomendados.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):11-28.
2. Guajardo JR, Plotnick LM, Fende JM, Collins MH, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders: a world-wide-web based registry. *J Pediatr*. 2002;141(4):576-81
3. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2007 Oct;133(4):1342-63.
4. Dellon ES. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Oct;10(10):1066-78.
5. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128 (1):3–20
6. Powell N , Walker MM , Talley NJ . Gastrointestinal eosinophils in health, disease and functional disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7 (3): 146 – 56 .
7. Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, Shaheen NJ, Kappelman MD. The prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(4): 589–96.
8. Jensen ET1, Martin CF, Kappelman MD, et al. Prevalence of Eosinophilic Gastritis, Gastroenteritis, and Colitis: Estimates From a National Administrative Database. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Jan;62(1):36-42.
9. Mukkada VA, Furuta GT. Idiopathic eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22:497–509
10. Aceves S, Hirano I, Furuta GT, Collins MH. Eosinophilic gastrointestinal diseases—clinically diverse and histopathologically confounding. *Semin Immunopathol*. 2012;34 (5):715–31.
11. Gleich GJ, Klion AD, Lee JJ, et al. The consequences of not having eosinophils. *Allergy* 2013; 68:829.
12. Ackerman SJ, Bochner BS. Mechanisms of eosinophilia in the pathogenesis of hypereosinophilic disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27:357.
13. Weller PF. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med* 1991; 324:1110.
14. Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:39.

15. Chen YY, Khoury P, Ware JM, et al. Marked and persistent eosinophilia in the absence of clinical manifestations. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:1195.
16. Makiya MA, Herrick JA, Khoury P, Prussin CP, Nutman TB, Klion AD. Development of a suspension array assay in multiplex for the simultaneous measurement of serum levels of four eosinophil granule proteins. *J Immunol Methods* 2014; 411:11
17. Landres RT, Kuster GC, Sturm WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology*. 1978;74:1298–1301.
18. Hruz P. Epidemiology of eosinophilic esophagitis. *Dig Dis*. 2014;32:40–7
19. van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJ, Bredenoord AJ. Rapidly increasing incidence of eosinophilic esophagitis in a large court. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25(1):47–52
20. Spergel JM. New genetic links in eosinophilic esophagitis. *Genome Med*. 2010;2:60.
21. Guarino MPL, Cicala M, Behar J. Eosinophilic esophagitis: new insight in pathogenesis and therapy. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7(1):66–77
22. Rothenberg ME. Biology and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2009;127:1238–1249
23. Dellon E, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG Clinical Guideline: Evidenced Based Approach to the Diag-nosis and Management of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 679-692
24. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, Kuchen T, Portmann S, Simon HU, Straumann A. Delay in diagnosis of eosinophilia esophagitis increase risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology*. 2013;145(6):1230–1236
25. Soon S, Butzner J, Kaplan G, de Bruyn J. Incidence and prevalence of Eosinophilic Esophagitis in children. *JPGN* 2013;57: 72-80.
26. Yan B, Shaffer. Eosinophilic Esophagitis: a newly established cause of dysphagia. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2328-2334.
27. Aceves SS, Newbury RO, Dohil R, Bastian JF, Broide DH. Esophageal remodeling in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(1):206–12.
28. Orenstein SR, Shalaby TM, Di Lorenzo C, Putnam PE, Sigurdsson L, Mousa H, Kocoshis SA. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol* 2000;95(6):1422–30.
29. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH, et al. ESPGHAN Eosinophilic Esophagitis Working Group and the Gastroenterology Committee: Management Guidelines of Eosinophilic Esophagitis in Childhood. *JPGN* 2014; 58: 107-118.



30. Ngo P, Furuta GT, Antonioli DA, et al. Eosinophils in the esophagus – peptic or allergic eosinophilic esophagitis? Case series of three patients with esophageal eosinophilia. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1666–70.
31. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, Dellon ES. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 988.
32. Pasha SF, DiBaise JK, Kim HJ, De Petris G, Crowell MD, Fleischer DE, Sharma VK. Patient characteristics, clinical, endoscopic, and histologic findings in adult eosinophilic esophagitis: a case series and systematic review of the medical literature. *Dis Esophagus* 2007; 20: 311
33. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E. Eosinophilic Esophagitis: A 10-Year Experience in 381 Children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1198-1206.
34. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterol.* 1995;109:1503-12.
35. 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.
36. Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, Ying J, et al. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:759-66.
37. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:363-8.
38. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:461-7.
39. Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions in inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2014;146:1639-48.
40. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Update on topical steroid therapy for eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;38:388-97
41. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, Hess T, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1097-102.

42. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, et al. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1093-9.
43. Kagalwalla AF, Shah A, Li BU, et al. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53:145-9.
44. Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, et al. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology*. 2012;142:1451-9.
45. Kagalwalla AF, Amsden K, Shah A, Manuel-Rubio M, Dunne K, Nelson SP, et al. Cow's milk elimination: a novel dietary approach to treat eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55:711-6.
46. Kruszewski PG, Russo JM, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR et al. Prospective, comparative effectiveness trial of cow's milk elimination and swallowed fluticasone for pediatric eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus*. 2016 May;29(4):377-84.
47. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:165-73.
48. Tan ND, Xiao YL, Chen MH. Steroids therapy for eosinophilic esophagitis: systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis*. 2015. doi: 10.1111/1751-2980.12265
49. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, Woodward K, Whitlow AB, Hores JM, et al. Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2012;143:321-4.
50. Kaijser R. Zur kenntnis der allergischen affeckiener desima verdauungskanal von standpunkt desima chirurgen aus. *Arch Klin Chir* 1937;188:36–64.
51. Khan S, Orenstein SR. Eosinophilic gastroenteritis. *Gastroenterology Clinics of North America* 2008;37:333–48
52. Huang FC, Ko SF, Huang SC, Lee SY (2001) Eosinophilic gastroenteritis with perforation mimicking intussusception. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 33:613–615
53. Lee CM, Changchien CS, Chen PC et al (1993) Eosinophilic gastroenteritis: 10 years experience. *Am J Gastroenterol* 88:70–74
54. Baig MA, Qadir A, Rasheed J (2006) A review of eosinophilic gastroenteritis. *J Natl Med Assoc* 98:1616–1619

55. Khan S, Orenstein SR (2002) Eosinophilic gastroenteritis: epidemiology, diagnosis and management. *Paediatr Drugs* 4:563–570
56. Spergel JM, Book WM, Mays E, et al. Variation in prevalence, diagnostic criteria, and initial management options for eosinophilic gastrointestinal diseases in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52:300–6.
57. Reed C, Woosley JT, Dellon ES. Clinical characteristics, treatment outcomes, and resource utilization in children and adults with eosinophilic gastroenteritis. *Dig Liver Dis*. 2015;47:197–201.
58. Lucendo AJ, Serrano-Montalbán B, Arias Á, et al. Efficacy of Dietary Treatment for Inducing Disease Remission in Eosinophilic Gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Jul;61(1):56-64
59. Prussin C, Lee J, Foster B. Eosinophilic gastrointestinal disease and peanut allergy are alternatively associated with IL-5+ and IL-5(-) T(H)2 responses. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:1326.
60. Hogan SP, Mishra A, Brandt EB, et al. A critical role for eotaxin in experimental oral antigen-induced eosinophilic gastrointestinal allergy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:6681.
61. Desreumaux P, Bloget F, Seguy D, et al. Interleukin 3, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interleukin 5 in eosinophilic gastroenteritis. *Gastroenterology* 1996; 110:768.
62. Talley NJ, Kephart GM, McGovern TW, et al. Deposition of eosinophil granule major basic protein in eosinophilic gastroenteritis and celiac disease. *Gastroenterology* 1992; 103:137.
63. Jaffe JS, James SP, Mullins GE, Braun-Elwert L, Lubensky I, Metcalfe DD (1994) Evidence for an abnormal profile of interleukin-4 (IL-4), IL-5, and gamma-interferon (gamma-IFN) in peripheral blood T cells from patients with allergic eosinophilic gastroenteritis. *J Clin Immunol* 14:299–309
64. Talley NS, Shorter RG, Phillips SF, et al. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissue. *Gut* 1990;31:54–8.
65. Man F., and Chiocca J.C.: Achalasia due to eosinophil infiltration: fact or fiction? *Dig Dis Sci* 1993; 38: pp. 1561
66. Matzinger M.A., and Daneman A.: Esophageal involvement in eosinophilic gastroenteritis. *Pediatr Radiol* 1983; 13: pp. 35-38
67. Kalomenidis I., and Light R.W.: Pathogenesis of the eosinophilic pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: pp. 289-293

68. DeBrosse CW, Case JW, Putnam PE et al. Quantity and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children. *Pediatr Dev Pathol* 2006;9:210–218
69. Pineton de Chambrun G, Gonzalez F, Canva JY et al. Natural history of eosinophilic gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:950–956
70. Chang JY, Choung RS, Lee RM et al. A shift in the clinical spectrum of eosinophilic gastroenteritis toward the mucosal disease type. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:669–675.
71. Ko HM, Morotti RA, Yershov O, Chehade M. Eosinophilic gastritis in children: clinicopathological correlation, disease course, and response to therapy. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1277
72. Nowak-Wegrzyn A, Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9:371–7.
73. Guajardo JR, Plotnick LM, Fende JM, et al. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders: a world-wide-web based registry. *J Pediatr.* 2002;141:576–81.
74. DeSchryver-Kecskemeti K, Clouse RE. A previously unrecognized subgroup of eosinophilic gastroenteritis<sup>^</sup>. Association with connective tissue diseases. *Am J Surg Pathol.* 1984;8:171–80.
75. Shin WG, Park CH, Lee YS, et al. Eosinophilic enteritis presenting as intussusception in adult. *Korean J InternMed.* 2007;22:13– 7.
76. Rubio CA. A method for the detection of eosinophilic granulocytes in colonoscopic biopsies from IBD patients. *Pathol Res Pract.* 2003;199:145–50.
77. Barbie DA, Mangi AA, Lauwers GY. Eosinophilic gastroenteritis associated with systemic lupus erythematosus. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:883–6
78. Hwang JB, Park MH, Kang YN, Kim SP, Suh SI, Kam S. Advanced Criteria for Clinicopathological Diagnosis of Food Protein-induced Proctocolitis. *J Korean Med Sci.* 2007;22(2):213-217.
79. Behjati S, Zilbauer M, Heuschkel R, et al., “Defining eosinophilic colitis in children: insights from a retrospective case series,” *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, vol. 49, no. 2, pp. 208–215, 2009.
80. Alfadda AA, Storr MA, Shaffer ea, “Eosinophilic colitis: an update on pathophysiology and treatment,” *British Medical Bulletin.* 2011;100(1)59–72.
81. M. G. Schäppi, V. V. Smith, P. J. Milla, and K. J. Lindley, “Eosinophilic myenteric ganglionitis is associated with functional intestinal obstruction,” *Gut.* 2003; 52(5)752–755.

82. Desreumaux P, Nutten S, Colombel J. Activated eosinophils in inflammatory bowel disease: do they matter? *Am J Gastroenterol.* 1999;94:3396–8
83. Chen MJ, Chu CH, Lin SC, Shih SC, Wang TE. Eosinophilic gastroenteritis: clinical experience with 15 patients. *World J Gastroenterol.* 2003 Dec;9(12):2813-6.