



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**REPORTE DE GASTROENTEROPATÍAS
EOSINOFÍLICAS EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO.**

ESTUDIO DE CASOS DURANTE UN AÑO.

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA
ESPECIALIDAD EN:**

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:

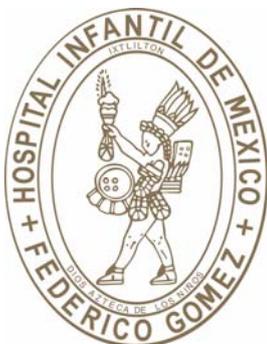
DR. ARMANDO MAGAÑA COBOS

TUTOR

Dr. Miguel Ángel Rosas Vargas
Departamento de Alergia e Inmunología Clínica

ASESOR

Dr. Salvador Villalpando Carrión
Departamento de Gastroenterología



MÉXICO, D. F.

Agosto

2006



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**REPORTE DE GASTROENTEROPATÍAS EOSINOFÍLICAS EN
EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO DURANTE UN AÑO.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:

DR. ARMANDO MAGAÑA COBOS

TUTOR DE TESIS

Dr. Miguel Ángel Rosas Vargas

Departamento de Alergia e Inmunología Clínica

Asesor de tesis:

Dr. Salvador Villalpando Carrión

Departamento de Gastroenterología

MÉXICO, D. F.

Agosto

2006

A Dios que me ha permitido disfrutar y apreciar la vida, y que me ha colmado con sus bendiciones.

A mi padre, por inculcarme todas sus enseñanzas y por tratar de hacerme una mejor persona; que Dios lo tenga en su gloria.

A mi familia, en especial a mi madre que siempre tiene una palabra de aliento y un buen consejo.

A mi dulce y amada esposa, que sin su amor apoyo, comprensión e inspiración mi vida no tendría el mismo sentido.

INDICE.

Prefacio	1.
Resumen	2.
Planteamiento del problema	3
Antecedentes	4
Marco Teórico	4
Gasroenteropatías eosinofílicas	4.
Alergia a alimentos	8.
Objetivo	11.
Hipótesis	12.
Justificación.	13.
Metodología	14.
Resultados	16.
Análisis	22.
Discusión	23.
Conclusión	23.
Referencias	24.

PREFACIO

Hace apenas una década existía un grupo de pacientes con afección gastrointestinal catalogados como patología gastrointestinal como reflujo gastroesofágico, gastritis, colitis, colitis ulcerativa crónica inespecífica y Crohn, que se comportaban de forma distinta, la respuesta al tratamiento no era similar, la evolución y el pronóstico se caracterizaban por ser tórpidos; la sintomatología era semejante, los hallazgos en estudios auxiliares para el diagnóstico no marcaban gran diferencia, los hallazgos de endoscopias en general era normal, por lo que buscando una posible explicación se inició la toma de biopsias de mucosa gastrointestinal la cual había sido reportada sin alteraciones aparentes, encontrando en la mayoría de los casos la presencia de eosinófilos, la cual coincidía con eosinofilia periférica sin otra causa aparente, como parasitosis, enfermedad inflamatoria intestinal y vasculitis. Por lo que se catalogó a este nuevo grupo de enfermedades como gastroenteropatías eosinofílicas, de etiología difícil de precisar, en la mayoría de los casos, y relacionada en algunos casos con hipersensibilidad a algún alimento mediada por inmunoglobulina de tipo E y en otras ocasiones por inmunidad celular, con respuesta satisfactoria, en la mayoría de los casos a restricción dietética y en otros siendo necesario el uso de antiinflamatorios, no esteroideos y esteroideos. Siendo esto base de mi interés para realizar una base de datos de los pacientes tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el departamento de gastroenterología o endoscopia, que pudieran encontrarse en este grupo de patologías.

RESUMEN

Las enfermedades alérgicas han alcanzado proporciones epidémicas en el mundo occidental, afectando cerca del 30% de la población. Notablemente, este incremento es paralelo al aumento en gravedad y espectro de los desordenes de hipersensibilidad gastrointestinal (DHG) dentro de ellos, las gastroenteropatías eosinofílicas (GE). Los desordenes de hipersensibilidad gastrointestinal secundarios a alimentos son un espectro de alteraciones producto de la respuesta inmune adversa a antígenos alimentarios. Dentro de ese grupo de alteraciones se catalogan a las gastroenteropatías eosinofílicas (esofagitis eosinofílica alérgica, gastritis eosinofílica alérgica y gastroenterocolitis eosinofílica alérgica). El pediatra se enfrenta a varios retos al tratar con estos desordenes ya que el diagnóstico requiere el diferenciar desordenes alérgicos de otras etiologías con síntomas similares, el tratamiento requiere la identificación del alimento causal, dietas de restricción y/o medicamentos, así como monitorización de la resolución de estos desordenes. Esta tesis identifica y cataloga los casos de gastroenteropatías eosinofílicas en pacientes del Hospital Infantil de México y provee un marco teórico para el tratamiento de los mismos. **OBJETIVO:** Identificar a los pacientes que cumplan criterios de gastroenteropatías eosinofílicas en el periodo de un año. **METODOLOGIA:** Se revisaron los resultados de biopsias de tubo digestivo realizadas por endoscopia durante un año, en una segunda etapa solo se considero aquellas que tuvieran eosinófilos en el estudio histopatológico, posteriormente se corroboró la presencia de eosinofilia periférica y sintomatología sugerente de alergia y/o antecedente de atopia familiar; identificando a esta ultimo grupo con datos clínicos sugerentes de gastroenteropatía eosinofílica. **RESULTADOS:** Se realizaron 190 biopsias de tubo digestivo con sintomatología compatible con GE, 26 contaban con mas de 20 eosinófilos/campo en seco fuerte, 40X además contaban con todos los requisitos para sugerir la presencia de gastroenteropatía eosinofílica; se dividieron en tres diferentes grupos: 8 pacientes cumplían criterios para esofagitis eosinofílica, 6 para gastritis eosinofílica y 12 para gastroenterocolitis eosinofílica; 5 contaban con prueba de prick positiva y 4 han mejorado con restricción dietética. Se identificó al chocolate, leche y nuez como los alimentos más alérgicos. **CONCLUSION:** En el 22% de los pacientes con sintomatología compatible con gastroenteropatía eosinofílica, que cuentan con biopsia por endoscopia, se logro corroborar que cuentan con los datos clínicos y paraclínicos necesarios para realizar dicho diagnóstico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De los pacientes que padecen alguna alteración de tubo digestivo con sintomatología que incluya náusea postprandial, disfagia, dolor abdominal, vómito, diarrea; el 26% no se corrige con los tratamientos tradicionalmente instituidos para enfermedades como reflujo gastroesofágico, gastritis, colitis, etcétera, y en muchos de ellos se han identificado alteraciones relacionadas con eosinofilia en la mucosa de tubo digestivo, con respuesta satisfactoria a la restricción dietética y medicamentos antiinflamatorios, aun con pobre identificación del agente causal, ya sea por pruebas cutáneas para identificar inmunidad mediada por IgE o de tipo celular. [2,3,4].

Por lo cual es imperativo identificar cuantos de estos pacientes pueden corresponder a esta entidad patológica de gastroenteropatías eosinofílicas en la población del Hospital Infantil de México Federico Gómez, para así poder evaluar tratamientos diferentes a los que actualmente tienen instituidos y vigilar su evolución.

ANTECEDENTES

Marco Teórico

Gastroenteropatías eosinofílicas

Las enfermedades alérgicas han alcanzado proporciones epidémicas en el mundo occidental, afectando cerca del 30% de la población. Notablemente, esta prevalencia incrementada es paralela al incremento en la severidad y espectro de los desórdenes de hipersensibilidad gastrointestinal (DHG) incluyendo alergia a la leche de vaca, esofagitis eosinofílica, gastritis y gastroenterocolitis, enfermedad intestinal inflamatoria [Enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI)] y enfermedades inducidas por proteína de alimentos enterocolitis, proctocolitis eosinofílica y síndromes de mal absorción). Recientemente los DHG se han separado en tres categorías basándonos en la asociación de (Ig)E (mediadas por IgE, parcialmente mediadas por IgE y mediadas por células). Las enfermedades mediadas por IgE mixtas y las no mediadas por IgE comprenden diferentes desórdenes de hipersensibilidad que están caracterizados por una infiltración de eosinófilos en varios segmentos del tracto gastrointestinal (GI) y se han referido como desórdenes GI asociados a eosinófilos (DGIAE). Interesantemente los DHG están frecuentemente asociados con síntomas fuera del tracto GI. Por ejemplo, el clásico desorden mediado por IgE (alergia a alimentos) está frecuentemente asociado con respuestas patofisiológicas alérgicas subsecuentes en otros órganos (piel y pulmón). Adicionalmente, los DHG asociados a IgE, tipo DGIAE primarios (gastroenteropatías eosinofílicas) esta frecuentemente asociada con hiperreactividad bronquial (HRB) (asma). Estos hallazgos sugieren una conexión íntima entre el desarrollo de la hipersensibilidad respiratoria y GI y de hecho esto ha sido un foco primario de recientes investigaciones, las cuales sugieren que los eosinófilos eran primariamente leucocitos antiparasitarios, que defienden al huésped en contra de infecciones por helmintos. Además, los eosinófilos se agregan y degranulan en la vecindad local de los parásitos dañados. Mientras que el papel de los eosinófilos en las DHG no se ha dilucidado, se cree que son las principales células efectoras, incluyendo la lesión tisular y la patogénesis de la enfermedad. Investigaciones clínicas han demostrado niveles elevados de eosinófilos y gránulos de eosinófilos en muestras de biopsias de pacientes con hipersensibilidad gastrointestinal (tales como proteína catiónica eosinofílica (PCE), proteína básica mayor (PBM) y peroxidasa eosinofílica (PE)). Los niveles de infiltración eosinofílica y constituyentes eosinofílicos correlacionan con los síntomas clínicos y severidad de la enfermedad. De cualquier manera, cuando los desórdenes eosinofílicos se asocian con otros desórdenes GI primarios, tales como ERGE, los eosinófilos no son degranulados, sugiriendo que pueden tener una función reguladora ^[4].

Recientemente, los investigadores han desarrollado modelos animales de DHG para dilucidar los mecanismos celulares y moleculares involucrados en este proceso de enfermedad. Mientras ha habido avances en simular algunos procesos patológicos GI alérgicos (respuesta anafiláctica mediada por IgE) ha habido solamente modelos limitados de DGIAE y el mecanismo preciso regulador de eosinofilia GI y el papel inmunopatológico de estos leucocitos en desórdenes GI continua siendo un enigma. En los últimos años, se han realizado modelos con la intención de conocer el papel de los eosinófilos y las moléculas reguladoras de eosinófilos [Interleucina (IL)-5 y eotaxina 1] en la inmunopatogenesis de esta enfermedad. Empleando estos modelos se ha

establecido el papel importante de la eotaxina 1 en el reclutamiento de eosinófilos en la inducción de las manifestaciones patológicas (necrosis axonal y falla en el medro) de DGIAE previendo una posible explicación para la disfunción GI inducida por eosinófilos. También se ha demostrado el papel de la eotaxina-1 y eosinófilos en las manifestaciones extra intestinales HRB asociada con DGIAE [4].

Los pacientes con DGIAE frecuentemente presentan manifestaciones que incluyen dolor abdominal, diarrea, IgE elevada, esofagitis, gastritis, falla del medro, enteropatía perdedora de proteínas y obstrucción de salida gástrica. De forma subyacente a las manifestaciones clínicas, existe respuesta inflamatoria GI pronunciada, caracterizada por infiltrado eosinofílico importante de varios componentes del tracto gastrointestinal, que incluyen: esófago, estomago, duodeno, yeyuno, ileon y colon.

Se ha logrado inducir eosinofilia periférica y la expansión de una respuesta inmune TH2 en ratones, tras la administración de alérgenos orales. Además se promovió la elevación de niveles séricos de antígenos específicos IgE, IgA en mucosas y la producción de citocinas tipo Th2 (IL4, IL5, IL13) en bazo y mesenterio. Al examen histológico se observó congestión vascular, edema e infiltrado celular prominente, en comparación con el placebo. El infiltrado celular era principalmente de eosinófilos, a través de todo el tejido conectivo reticular de la lamina propia y mucosa, así como en las vellosidades de varios segmentos del tracto gastrointestinal incluyendo el esófago estomago e intestino delgado [4].

La eosinofilia en el tracto gastrointestinal de humanos, se asocia con cambios patológicos como pérdida de peso, alteraciones de la motilidad gástrica; lo que se ha demostrado en ratones como caquexia, y en estudios postmortem, gastromegalia y alteraciones en la motilidad [4].

Los retos con antígenos orales inducen procesos patológicos que se observan en pacientes con DGIAE incluyendo alteraciones en la motilidad gástrica, caquexia y reducción en la proporción vellosidades- criptas.

Se especula que los eosinófilos a través de proteínas básicas mayores, promueve la necrosis axonal, y la disfunción de receptores muscarínicos, por lo que se reduce la motilidad gástrica y el vaciamiento [4].

Los eosinófilos expresan la maquinaria celular necesaria incluyendo moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase-II, moléculas co-estimuladoras importantes (CD40, CD28, CD86, B7.1 y B7.2) y secretan citocinas (IL2, IL4, IL6, IL10, IL12) para actuar como células presentadoras de antígenos y promover la proliferación de celular T, la activación y polarización de Th1 o Th2.

El único agente que se ha comprobado como quimiotáctico exclusivo de lo eosinófilos son la eotaxinas, que se explica por la señalización por el receptor de quimiotaxinas-3 (CCR-3), el cual se encuentra principalmente en estos granulocitos [4].

La asociación con síntomas broncopulmonares como: asma, vasculitis pulmonar, y otras no específicas se observan en 10-20% de los pacientes con eosinofilia de tubo digestivo.

Ya que no hay aun estudios que demuestren efectividad con el bloqueo de eotaxinas o bloqueo de IL5, las recomendaciones actuales de tratamiento son: evasión del alérgeno alimentario, si no es suficiente, entonces uso de corticoesteroides, inicialmente tópicos y después sistémicos [4].

Los niveles elevados de eosinófilos en el tracto gastrointestinal son una manifestación común de diversos desordenes gastrointestinales, incluyendo la alergia a alimentos, infecciones parasitarias, reflujo gastroesofágico, esofagitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, colitis alérgica y enfermedad inflamatoria intestinal. Recientemente, estudios clínicos y experimentales han provisto evidencia que los eosinófilos tienen un

papel crítico en la patofisiología de las enfermedades gastrointestinales asociadas a eosinófilos. Colectivamente, estos estudios han provisto una introspección relevante para identificar objetivos clave para la intervención terapéutica.

Los pacientes con esofagitis eosinofílica generalmente se quejan de disfagia a alimentos sólidos dolor abdominal o torácico y subesternal y vómito o regurgitación.

A pesar que la mayoría de los síntomas de EE se superponen con los de ERGE, la literatura anterior sobre EE describía una entidad clinicopatológica diferente con hallazgos radiológicos, histopatológicos y endoscópicos únicos.

Síntomas.

Algunos síntomas como vómito y dolor (ambos, epigástrico y torácico) se han experimentado por la mayoría de los pacientes reportados en otras series. La característica mucoide frecuente de la emesis, como fue descrita por Kelly *et al.* Se ha descrito por otros pacientes. Los síntomas obstructivos de disfagia, impactaciones recurrentes, y estenosis externas se han enfatizado. Se ha encontrado marcada preponderancia en el sexo masculino lo que da pie a cuestionar la posible predisposición genética, la edad de aparición aun no ha sido bien establecida. [2,3,6,7,8]

Relación con ERGE

La esofagitis eosinofílica muestra tanta sobreposición con la esofagitis por reflujo, que en el pasado se confundía con esta. Los síntomas pueden imitar a la ERGE, pero usualmente con respuesta pobre al tratamiento farmacológico, aun con uso de inhibidores de bomba de protones y funduplicatura. También se ha reportado que pacientes con gastroenteritis eosinofílica, manifiestan de forma secundaria reflujo. Cuestión que podría aclararse en el futuro con la cuantificación de reflujo ácido antes y después de tratamiento dirigido a inflamación alérgica en estos pacientes.

Muchos pacientes manifiestan mejoría de síntomas, con el tratamiento antirreflujo y la sinergia con tratamiento dirigido a esofagitis eosinofílica. La interacción entre ácido y eosinófilos en el esófago aun es desconocida, pero se sospecha de la sinergia de ambos en la producción de manifestaciones. La acidificación intraluminal esofágica, así como la unión a alérgenos mediada por IgE, induce la degranulación de mastocitos (con acortamiento esofágico subsecuente); la degranulación de mastocitos libera mediadores que incrementan el flujo sanguíneo a la mucosa, lo que atrae y activa a eosinófilos. Aún cantidades normales de reflujo ácido pueden potenciar los síntomas debidos a esofagitis eosinofílica. Se ha postulado que lo que vemos en la biopsias teñidas con hematoxilina y eosina son los eosinófilos únicamente, pero tal vez los mastocitos tienen un papel más importante. [1,2,7,9,12]

Relación con enfermedades respiratorias

La coincidencia de asma y otras enfermedades respiratorias crónicas recurrentes en estos pacientes, ha permitido a algunos autores atribuir ambos, las enfermedades respiratorias y esofágicas al ERGE, el primero por microaspiraciones o broncoespasmos reflejos, y el segundo por impacto directo del ácido en la mucosa; otros atribuyen ambos, la esofagitis eosinofílica y el asma, a alergias, en niños atópicos, el primero por antígenos alimentarios y el segundo por antígenos ambientales. Una hipótesis plantea que la microaspiración, ya sea durante reflujo o al tragar, provoca síntomas respiratorios y simultáneamente permite el acceso de antígenos alimentarios al sistema inmune. Exponiendo las barreras del tracto gastrointestinal, lo que provocara en el futuro manifestaciones del tracto gastrointestinal. Esta posibilidad se ha postulado por el desarrollo de esofagitis eosinofílica en pacientes con fisuras laríngeas y neumonías por

aspiración recurrentes. Finalmente, el potencial de alérgenos inhalados de causar una reacción cruzada con alimentos sin cocinar, provee otra posibilidad de asociación entre el asma alérgico y la alergia a alimentos [13,14].

Relación con la gastroenteropatía eosinofílica y alergia

La similitud, por eosinofilia periférica, niveles séricos de IgE y la respuesta a terapia dietética o inmunomoduladora, sugiere una relación con la alergia a alimentos. Algunos niños pueden estar sensibilizados con varios alimentos lo cual hace de la restricción dietética un reto, algunas veces siendo necesario fórmulas desagradables al gusto, de aminoácidos u oligopéptidos. La respuesta excelente a un reto prospectivo y cuidadoso de una dieta basada en aminoácidos indica la importancia de la sensibilidad a proteínas de los alimentos en la mayoría de estos pacientes. Lo mismo se sugiere con retos similares con esteroides, pero la poca especificidad de este tratamiento y la falla en la dieta de eliminación en algunos pacientes ha llevado al concepto de esofagitis eosinofílica primaria, donde el estímulo inicial es poco claro. [2,3,13]

Endoscopia

El concepto de que existe una apariencia general asociada con la esofagitis eosinofílica se ha reportado recientemente en la literatura; los pacientes frecuentemente manifiestan algunos aspectos de la apariencia endoscópica, lo cual varía de acuerdo al patrón y densidad de la eosinofilia epitelial, así como en las capas del tubo digestivo afectadas. La superficie de la mucosa generalmente aparece granular en lugar de brillante. Un hallazgo frecuente es la presencia de dobleces verticales lineales, los cuales en algunas ocasiones se pudieron confundir con erosiones [6].

Algunos pacientes muestran la apariencia de líneas verticales y grietas circunferenciales en la mucosa de apariencia granular. Anillos, redes, o la apariencia corrugada de anillos repetitivos se han reportado previamente en asociación con esofagitis o disfagia en algunos adultos y niños. La naturaleza eosinofílica de la gastroenteritis es una apariencia aun sin identificar a través de algunos reportes histológicos, o atribuida a reflujo intratable pero silencioso. La resistencia a tratamiento antirreflujo o de dilatación, y asociados con asma similar al identificado en la esofagitis eosinofílica sin reflujo se ha reportado con predominio en el sexo masculino. [7,8,16,17]

Histología

Los hallazgos histológicos gastrointestinales refieren involucro proximal en la esofagitis eosinofílica (en contraste con esofagitis por reflujo) y apoyan el concepto de densidad eosinofílica entre 5 y 20 para distinguir entre reflujo y esofagitis eosinofílica. Se ha sugerido la asociación entre EE y el engrosamiento de la capa basal e incremento en la altura papilar), que antes se asociaban solo con esofagitis por reflujo, lo que discriminaba entre estos dos patologías. Se ha postulado criterios para alteraciones antrales de 3 desviaciones estándar, cerca de 14 eosinófilos/seco fuerte 40X (sf/40X) y duodenal de 36 eosinófilos sf/40X [1,3,5,18,20,21].

Diagnóstico

El Diagnóstico de gastroenteritis eosinofílica se debe realizar con presencia de síntomas sugestivos de ERGE, particularmente dolor epigástrico o torácico, vómito mucoso, y disfagia que no responden a tratamiento empírico. Se aumenta la sospecha diagnóstica en el sexo masculino, particularmente si existe historia familiar o personal de alergia. Se debe de realizar muestreo del tubo digestivo, aun con apariencia normal, durante la

endoscopia, con biopsias obtenidas de forma óptima del antro, duodeno y esófago proximal y distal. La apariencia endoscópica de granulosidad, pliegues o anillos favorece el diagnóstico de gastroenteropatía eosinofílica. Una concentración de >20 eosinófilos por sf/40X (talvez mas de 5e/sf/40X) favorece el diagnóstico, particularmente cuando la inflamación es prominente en el esófago proximal, antro u duodeno. En la presencia de eosinófilos degranulados se debe de pensar que el número de eosinófilos puede estar subestimado, especialmente si están dispersos, ya que la degranulación puede ser mas prevalente en la enfermedad mas activa.

Una vez que se hace el diagnóstico de eosinofilia gastrointestinal las pruebas cutáneas con alergenitos alimentarios y/o IgE especifica a alimentos están indicadas. Los retos de restricción alimentaria empíricos no están indicados.^[22].

Tratamiento

Con sospecha clínica, aunado a pruebas cutáneas positivas y/o IgE especifica positiva además de eosinofilia en estudio histopatológico, el diagnóstico de alergia a alimento es muy probable por lo que para confirmarlo es necesario la realización de reto doble ciego placebo controlado. La prednisona, metilprednisolona, o análogos tópicos se pueden usar en niños en quienes la eliminación dietética no fue efectiva se sugiere continuar con el tratamiento antirreflujo como terapia coadyuvante.

La historia natural de este desorden es poco clara. La resolución parece ocurrir en algunos pacientes después de la eliminación de alimentos o terapia con esteroides, pero existen casos con mala respuesta. La historia natural de hipersensibilidad alimentaria mediada por IgE en general es transitoria, y en general se resuelve en 1-4 años.^[2,6,23].

Alergia a alimentos

Consideraciones Generales

Reacciones adversas a alimentos son comunes en niños, especialmente en los primeros tres años de vida. La mayor prevalencia de alergia a alimentos se ha encontrado en niños con dermatitis atopica moderada a severa, con afección de hasta el 33%. Cerca del 16% de los niños con asma se ha encontrado que tienen sibilancias inducidas por alimentos. Los alérgenos más comunes en niños pequeños son huevo, leche, cacahuete, soya y trigo. En niños mayores y adolescentes, pescado, mariscos y nueces están generalmente involucrados en reacciones alérgicas, y esto puede permanecer a lo largo de la vida. Algunas reacciones a menudo diagnosticadas por pacientes o médicos como alergia a alimentos involucran mecanismos farmacológicos o metabólicos así como reacción a toxinas de los alimentos^[25].

Signos y síntomas

La mayoría de las reacciones a alimentos ocurre 2 horas después de la ingesta. Una historia de relación temporal entre la ingesta de un alimento sospechoso y el inicio de la reacción, así como la naturaleza y duración de los síntomas observados, es importante para establecer el diagnostico de alergia a alimentos.

Con dermatitis atopica o urticaria persistente, la asociación con alimentos puede ser menos obvia. En algunas ocasiones, síntomas agudos pueden ocurrir, pero la causa puede no ser obvia, debido a alergenitos alimenticios escondidos. Un diario de síntomas por 7 a 14 días puede ser útil para establecer una asociación entre la ingestión de alimentos y síntomas, además de proveer una observación basal para el patrón de expresión de la sintomatología.

Es importante recabar la forma en la que el alimento fue ingerido y los alimentos ingeridos de forma concomitante.

Son comunes rubor, angioedema facial, prurito oral o faringeo . En casos severos puede ocurrir angioedema de la lengua, úvula, faringe o vías aéreas superiores. Urticaria de contacto puede ocurrir sin síntomas sistémicos en algunos niños. Los síntomas gastrointestinales incluyen malestar o dolor abdominal, náuseas, vómito y diarrea. Los niños con alergia a alimentos pueden tener de forma ocasional rino-conjuntivitis aislada o sibilancias. De forma esporádica, la anafilaxis a alimentos puede involucrar colapso cardiovascular. Reacciones anafilactoides pueden ocurrir después de ingerir alimentos tales como algunos pescados que contienen cantidades elevadas de histamina [25].

Hallazgos de laboratorio

Típicamente, en menos del 50% de las historias de alergia a alimentos se debe de confirmar de forma doble ciego, aunque este porcentaje es más alto en anafilaxia inducida por alimentos. La prueba de Prick en piel es útil para descartar un alérgeno alimenticio sospechado, debido a que el valor predictivo es alto para una prueba realizada de forma apropiada con un extracto de buena calidad. El valor predictivo para una prueba positiva es aproximadamente de 50%, en contraste con pruebas como RAST y otras pruebas in-vitro que tienen una especificidad y valor positivo predictivo menor. Por otra parte, niveles específicos de IgE a la leche, huevo, cacahuete y proteínas de pescado se ha establecido por inmunoensayo enzimático (Pharmacia IMmunoCAP) con especificidad mayor a 95%^[26].

La medición de IgG a alimentos no es clínicamente útil.

En casos de alergia gastrointestinal puede estar presente eosinofilia en moco fecal y también pueden estar presentes eosinófilos circulantes elevados.

Pruebas de reto doble ciego, placebo controlado, se consideran el método estándar para el diagnóstico de alergia a alimentos a excepción de reacciones severas.

Aun cuando se sospecha alergia múltiple a alimentos la mayoría de los pacientes serán positivos a tres o menos alimentos en un reto ciego. Por lo tanto dietas de eliminación extensas casi nunca son apropiadas.

La eliminación sin reto controlado no es aconsejable, pero en algunas ocasiones es algo práctico cuando se sospecha de alergia a alimentos.

Diagnóstico diferencial

La presencia de vómito de repetición en lactantes puede ser secundaria a estenosis pilórica o reflujo gastro-esofágico. Con síntomas gastrointestinales crónicos, se debe de considerar deficiencias enzimáticas, fibrosis quística, enfermedad celiaca, infecciones intestinales crónicas, malformaciones gastrointestinales y síndrome de intestino irritable^[27].

Tratamiento

El tratamiento consiste en eliminar y evadir alimentos que se han documentado como causa de reacción alérgica, lo que involucra, educar al paciente, padres y/o cuidadores acerca de alérgenos alimenticios ocultos, la necesidad de leer las etiquetas, y los signos y síntomas de alergia a alimento así como su manejo apropiado. Consultar con un dietista que esté familiarizado con alergia a alimentos puede ser útil, especialmente cuando hay alimentos muy comunes involucrados.

Los pacientes con historia de anafilaxis o dificultad respiratoria severa inducidos por alimentos, de forma ideal deben portar epinefrina. Un estudio de pacientes alérgicos a cacahuete demostró que el tratamiento con anti IgE monoclonal incrementa de forma

significativa la sensibilidad a la tolerancia al cacahuete en un reto de comida oral, aunque este tratamiento solo esta aprobado para pacientes con asma [27].

Pronóstico

El pronóstico es bueno si el alimento causante puede ser identificado y evitado. Desafortunadamente la exposición accidental a alimentos alergénicos en pacientes verdaderamente alérgicos puede llevar a la muerte. La historia natural de alergia a algunos alimentos se puede seguir a través de mediciones de niveles de IgE específica. Aproximadamente 2% tendrán alérgica a alimentos como adultos [25].

OBJETIVOS

Identificar y catalogar los casos de gastroenteropatías eosinofílicas en pacientes del Hospital Infantil de México y proveer un marco teórico para el tratamiento de los mismos.

Determinar la frecuencia de gastroenteropatías eosinofílicas en el último año en pacientes del hospital infantil de México.

Determinar las características demográficas de los pacientes con diagnóstico gastroenteropatía eosinofílica.

Determinar la correlación de datos sugestivos de eosinofilia en el estudio histopatológico de biopsias de pacientes con casos sugestivos de gastroenteropatías eosinofílicas con eosinofilia periférica y su correlación con presencia de pruebas cutáneas positivas.

HIPOTESIS

La frecuencia de gastroenteropatías eosinofílicas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez es similar a la reportada en la literatura y los hallazgos histopatológicos y paraclínicos se correlacionan de manera importante en cada una de las entidades que comprenden las gastroenteropatías eosinofílicas.

JUSTIFICACION

La frecuencia de infiltración eosinofílica en diferentes segmentos del tubo gastrointestinal es desconocida, sus manifestaciones clínicas son inespecíficas, y la correlación entre la intensidad de la infiltración con la gravedad de la enfermedad no es constante.

Para el diagnóstico se requiere la biopsia de un segmento del tracto GI. Sin embargo, la etiología no siempre se logra determinar.

La hipersensibilidad a alimentos diagnosticada por pruebas cutáneas, no son 100% sensibles ni específicas por lo que la restricción dietética en pacientes no siempre es efectiva.

El tratamiento farmacológico instituido hasta el momento es controversial en algunas ocasiones, otros tienen efectos adversos y la mayoría son paliativos.

Por lo tanto, conocer la frecuencia del diagnóstico de gastroenteropatías eosinofílicas, el segmento principalmente involucrado, y la intensidad de la infiltración eosinofílica permitirá realizar diagnósticos tempranos y evaluar manejos más específicos.

METODOLOGÍA

Diseño: Se estudiaron todas las biopsias realizadas desde Julio del 2005 hasta junio del 2006 en el departamento de patología del Hospital Infantil de México para determinar los casos positivos y negativos de eosinofilia en tubo digestivo (tomando como positiva >20 eosinófilos/seco fuerte 40X en esófago, >14 eosinófilos/seco fuerte 40X en estomago y >36 eosinófilos/seco fuerte 40X en duodeno y colon, cuenta total de eosinofilia periférica, y la presencia de sintomatología compatible con atopia o bien historia de atopia familiar. [5,18,20,21,24].

Población: Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de afección gastrointestinal, realizado por gastroenterología o cirugía de tórax con estudio endoscópico en el último año y que cuenten con estudio histopatológico.

Criterios de Inclusión:

Pacientes menores de 18 años.

Con diagnóstico previo que correlacione con afección de tubo digestivo.

Que cuenten con estudio endoscópico con estudio histopatológico de Julio del 2005 a Junio del 2006.

Que cuenten con biometría hemática mínimo un mes antes de la toma de biopsia [4].

Antecedente de atopia familiar o comorbilidad con enfermedades alérgicas (asma, rinitis, etc.).

Criterios de exclusión:

Limite menor de densidad eosinofílica en esófago de de 20 eosinófilos/seco fuerte 40X, en estomago de 14 eosinófilos/seco fuerte 40X, en duodeno, yeyuno, íleon o colon de 36 eosinófilos/seco fuerte 40X. Justinichi *et al.* ha mostrado diferencias significativas entre tres grupos: control, con niños con pH normal comprobando [0.1+/-0.1 eosinófilos/seco fuerte 40X], aquellos con esofagitis por reflujo con pH anormal comprobando [9.7+/-4.0 eosinófilos/seco fuerte 40X], y aquellos con esofagitis eosinofílica con pH normal o con eosinofilia concomitante del antro o duodeno, comprobando (45.0+/- 8.5/camp.)[1]. Por lo tanto 17.7 eosinófilos/seco fuerte 40X es 2desviaciones estándar por arriba de los pacientes con reflujo y 28 es 2desviaciones estándar debajo de los pacientes eosinofílicos, haciendo 20 un corte razonable. Así como 14 eosinófilos/seco fuerte 40X en estomago y 36 eosinófilos/seco fuerte 40X.

Descripción de variables:

Edad

Descripción conceptual: El tiempo que se ha vivido.

Descripción operacional: años y meses estipulada en la toma de estudio histopatológico.

Escala de medición: cualitativa nominal en meses.

Sexo

Descripción conceptual: Diferencia biológica entre los sujetos de una misma especie, caracterizada por la presencia de gónadas y células reproductoras.

Descripción operacional: Se determinara de acuerdo a la estipulada en reporte histopatológico.

Escala de medición: Femenino o masculino.

Eosinófilos periféricos

Descripción conceptual: Cantidad de eosinófilos en sangre.

Descripción operacional: Se cuantificara la cantidad de eosinófilos en sangre en un lapso mínimo de un mes antes de la toma de muestra histopatológica.

Escala de medición: Porcentaje y Número Total.

Eosinófilos tisulares

Descripción conceptual: Cantidad de eosinófilos detectados en estudio histopatológico con concentración mayor a 20 por campo de amplio poder (40X).

Descripción operacional: Se cuantificara la cantidad de eosinófilos en las biopsias de tubo digestivo (esófago, estomago, intestino delgado y colon) mayor de 20 por campo de alta potencia.

Escala de medición: Número total

Esofagitis eosinofílica

Descripción conceptual: Inflamación eosinofílica esofágica detectada por medio de análisis histológico aún con apariencia endoscópica normal, con concentración mayor a 20 eosinófilos por campo de alto poder (40X) en pacientes con síntomas sugestivos de enfermedad por reflujo gastroesofágico con mala respuesta a tratamiento empírico, sin otras causas de eosinofilia.

Descripción operacional: Presencia de eosinófilos, mas de 20 por campo de alto poder (40X) en estudios histopatológicos de biopsias de esófago.

Escala de medición: número total de eosinófilos por campo de alto poder (40X).

Gastritis eosinofílica

Descripción conceptual: Inflamación eosinofílica gástrica detectada por medio de análisis histológico aun con apariencia endoscópica normal, con concentración mayor a 20 eosinófilos por campo de alto poder (40X) en biopsias de fondo cuerpo y antro gástricos, en pacientes con sintomatología de gastritis, sin otras causas de eosinofilia.

Descripción operacional: Presencia de eosinófilos, mas de 14 por campo de alto poder (40X) en estudios histopatológicos de biopsias de estomago.

Escala de medición: número total de eosinófilos por campo de alto poder (40X).

Gastroenterocolitis eosinofílica

Descripción conceptual: Inflamación eosinofílica en duodeno, yeyuno, íleon o colon; detectada por medio de análisis histológico aun con apariencia endoscópica normal, con concentración mayor a 20 eosinófilos por campo de alto poder (40X) en biopsias de duodeno yeyuno íleon o colon, en pacientes con sintomatología de colitis, sin otras causas de eosinofilia.

Descripción operacional: Presencia de eosinófilos, mas de 36 por campo de alto poder (40X) en estudios histopatológicos de biopsias de duodeno, yeyuno, íleon o colon.

Escala de medición: número total de eosinófilos por campo de alto poder (40X).

Instrumentos

Expedientes clínicos y resultados de estudio histopatológico.

Análisis estadístico.

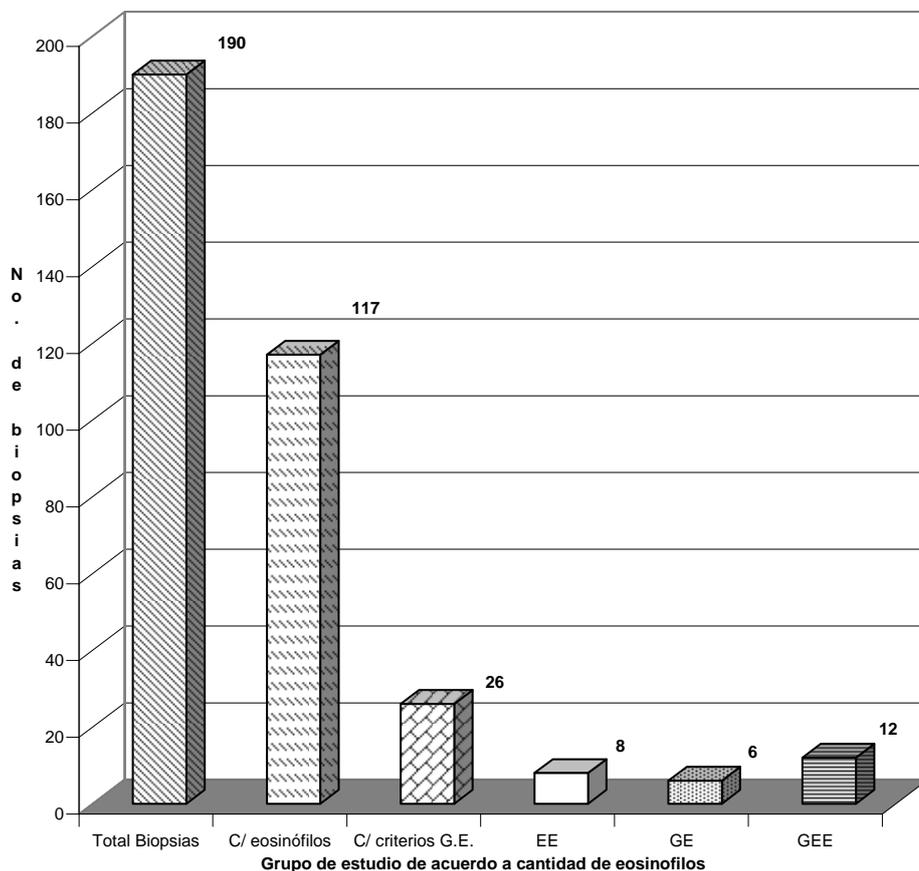
Aspectos éticos

De acuerdo a la Declaración de Helsinki del 2000, el presente trabajo no representa ningún riesgo para el paciente (Debido a que este estudio es retrospectivo), la información se maneja de forma confidencial y anónima.

RESULTADOS

Se revisaron 190 estudios histopatológicos de biopsias de pacientes con sintomatología compatible con gastroenteropatía eosinofílica, de los cuales 117 contenían eosinófilos en la descripción microscópica, 16 no contaban con un reporte cuantitativo de eosinófilos por lo que tuvieron que descartarse para el estudio, de los restantes, 26 contenían la cantidad necesaria de eosinófilos para ser catalogados como gastroenteropatías eosinofílicas además de contar con historia de atopia y eosinofilia periférica. Se recabaron 8 casos de esofagitis eosinofílica alérgica, 6 de gastritis eosinofílica alérgica y 12 de gastroenterocolitis eosinofílica alérgica; con la distribución como se muestra en la grafica número 1.

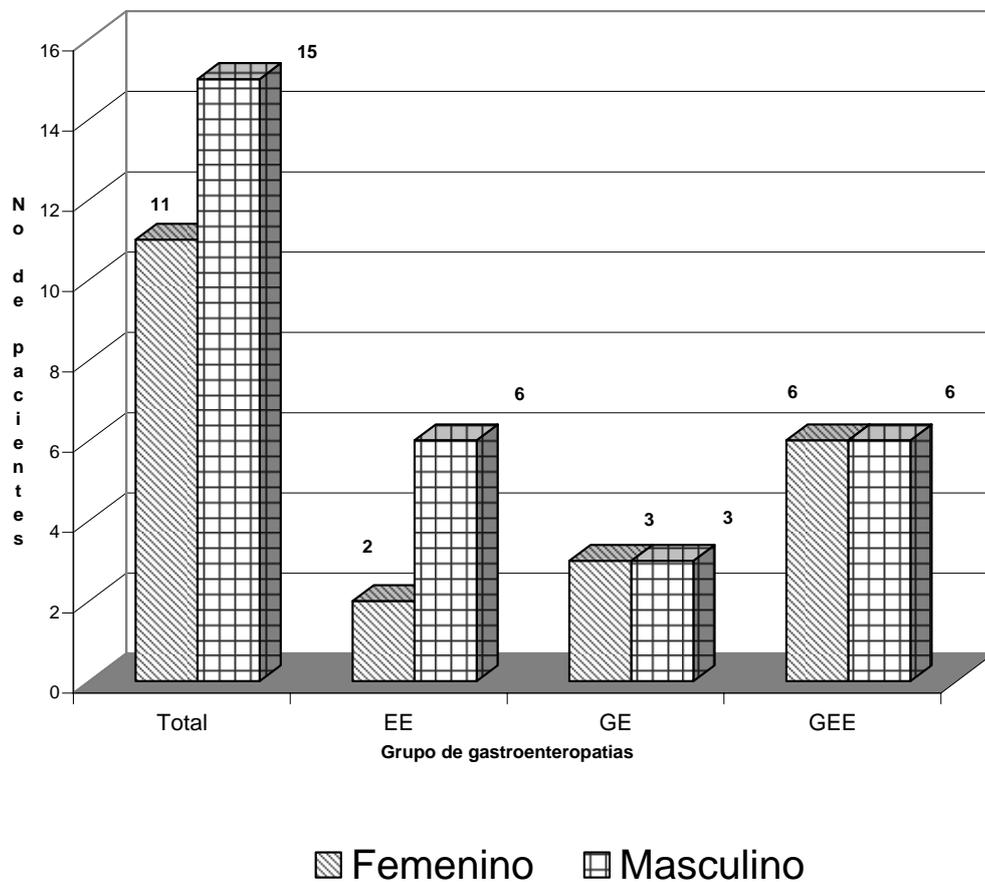
Subclasificación de estudios histopatológicos de acuerdo a cantidad de eosinófilos en biopsias endoscópicas durante el último año en pacientes del HIMFG.



*EE: Esofagitis eosinofílica. GE: Gastritis eosinofílica. GEE: Gastroenterocolitis eosinofílica.

De los 26 casos compatibles con gastroenteropatía eosinofílica, la distribución por sexo fue únicamente clara en el grupo de esofagitis eosinofílica, manteniéndose con la misma distribución en las gastritis y gastroenterocolitis eosinofílicas.

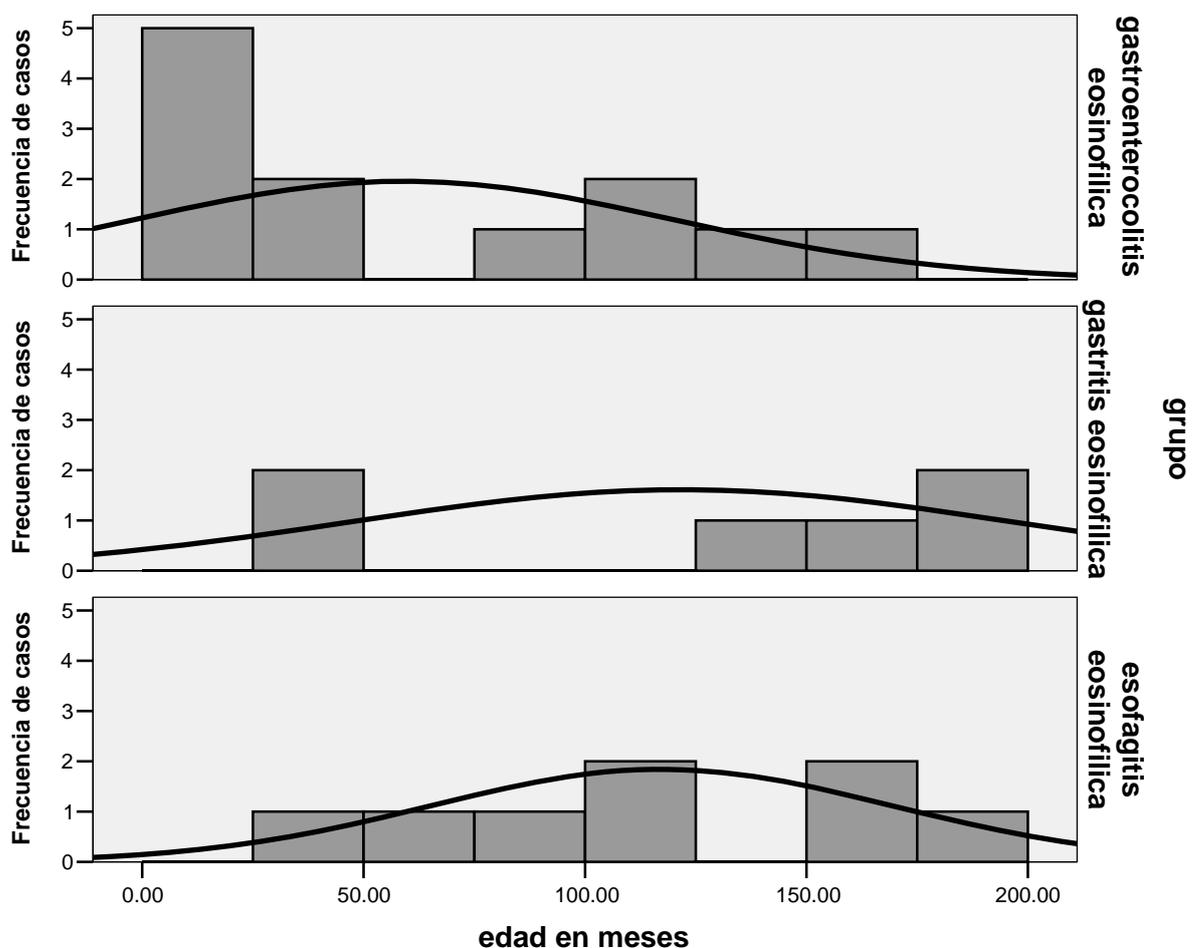
Distribución por sexo de los 26 casos compatibles con probable Dx de gastroenteropatías eosinofílicas



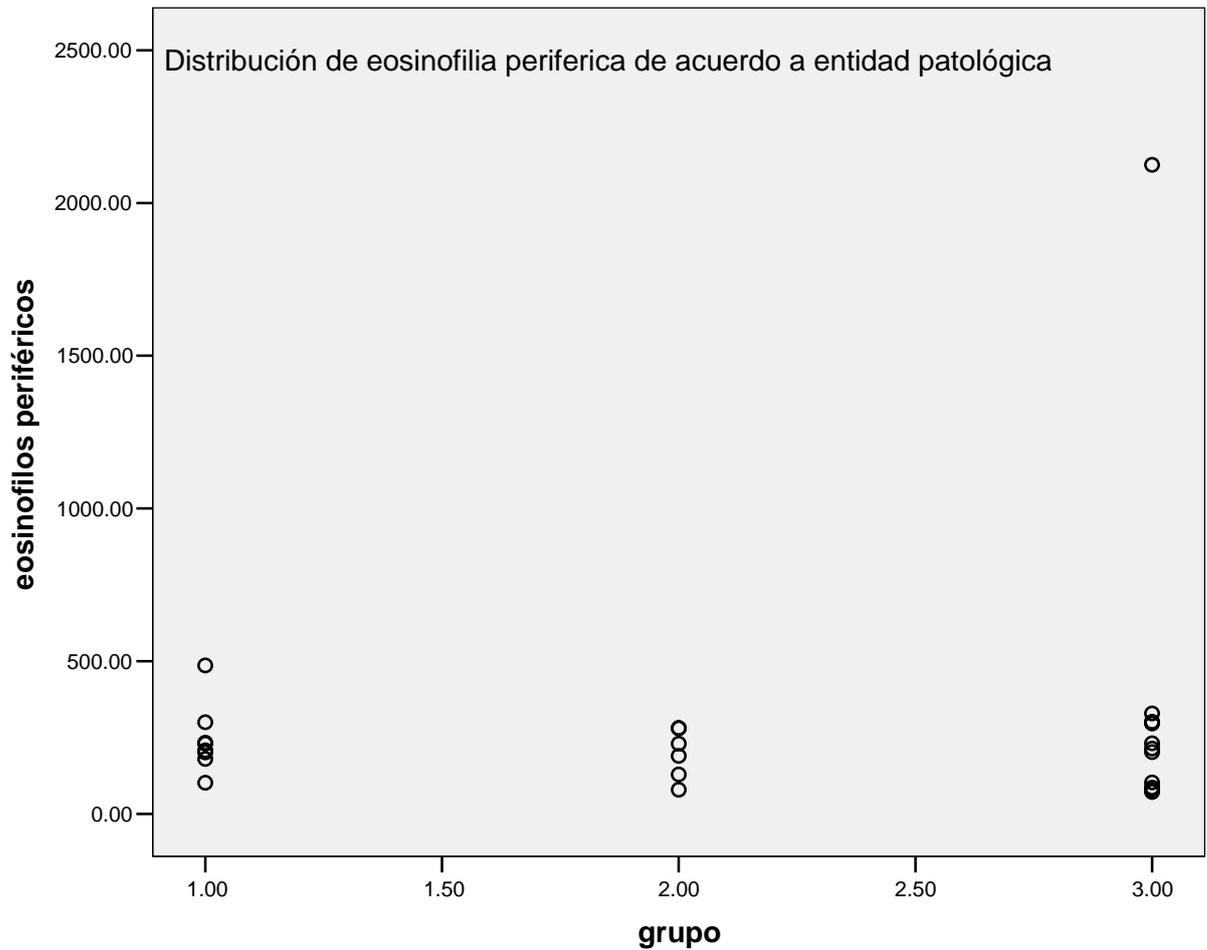
*EE: Esofagitis eosinofílica. GE: Gastritis eosinofílica. GEE: Gastroenterocolitis eosinofílica.

Las edades de distribución fueron: el menor de 3 meses y el mayor de 16 años Con mediana de 8 años 5 meses. Con el siguiente promedio de edad de acuerdo a grupo patológico: Esofagitis eosinofílica: 117 ± 52 meses (9.7 años). Gastritis eosinofílica: 121 ± 74 meses (10 años). Gastroenterocolitis eosinofílica: 59 ± 61 meses (4.9 años).

Distribución de la edad de los casos de acuerdo a su diagnóstico

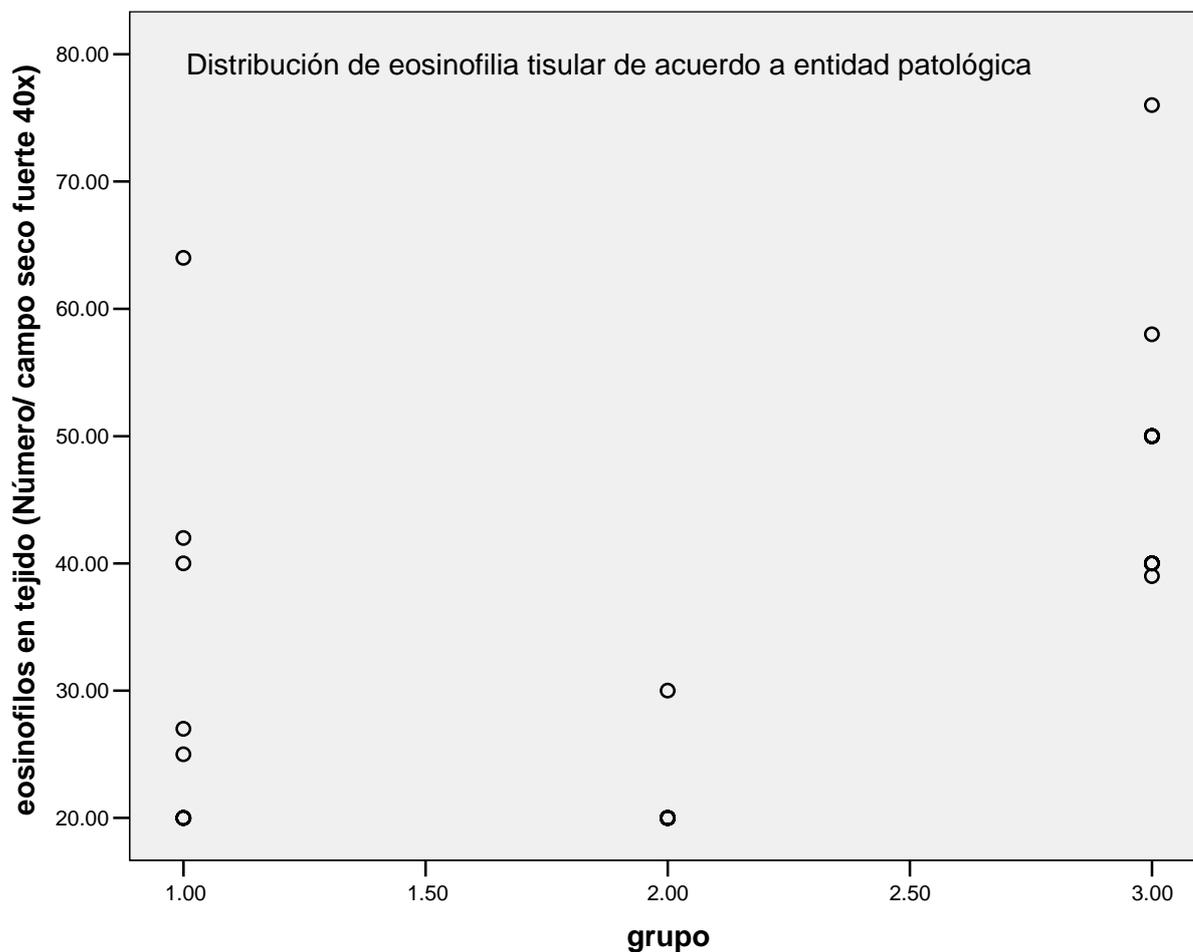


La cantidad de eosinófilos totales periféricos varió desde 72 como valor mínimo hasta 2125 como máximo con una media de 222 ± 387 eosinófilos totales. Con promedio por grupo patológico con la siguiente distribución: Esofagitis eosinofílica: 243 ± 113 eosinófilos totales. Gastritis eosinofílica: 198 ± 82 eosinófilos totales. Gastroenterocolitis eosinofílica: 361 ± 563 eosinófilos totales, debido al caso de 2125 eosinófilos totales que muestra una gran diferencia con respecto al resto de los casos. El detalle de la distribución se muestra en la grafica número 4.



1= esofagitis eosinofílica 2= gastritis eosinofílica, 3= gastroenterocolitis eosinofílica

La cantidad de eosinófilos tisulares en biopsias de endoscopia con estudio histopatológico mostró variación desde 20 hasta 64 con media de 32 ± 15 eosinófilos / secofuerte 40X, en pacientes con esofagitis eosinofílica; de 20 a 30 con media de 21 ± 4 eosinófilos/seco fuerte 40X , en pacientes con gastritis eosinofílica; y con 39 hasta 76 con media de 48 ± 10 eosinófilos/seco fuerte 40X, en los pacientes con gastroenterocolitis eosinofílica. Como se muestra en la gráfica número 5.



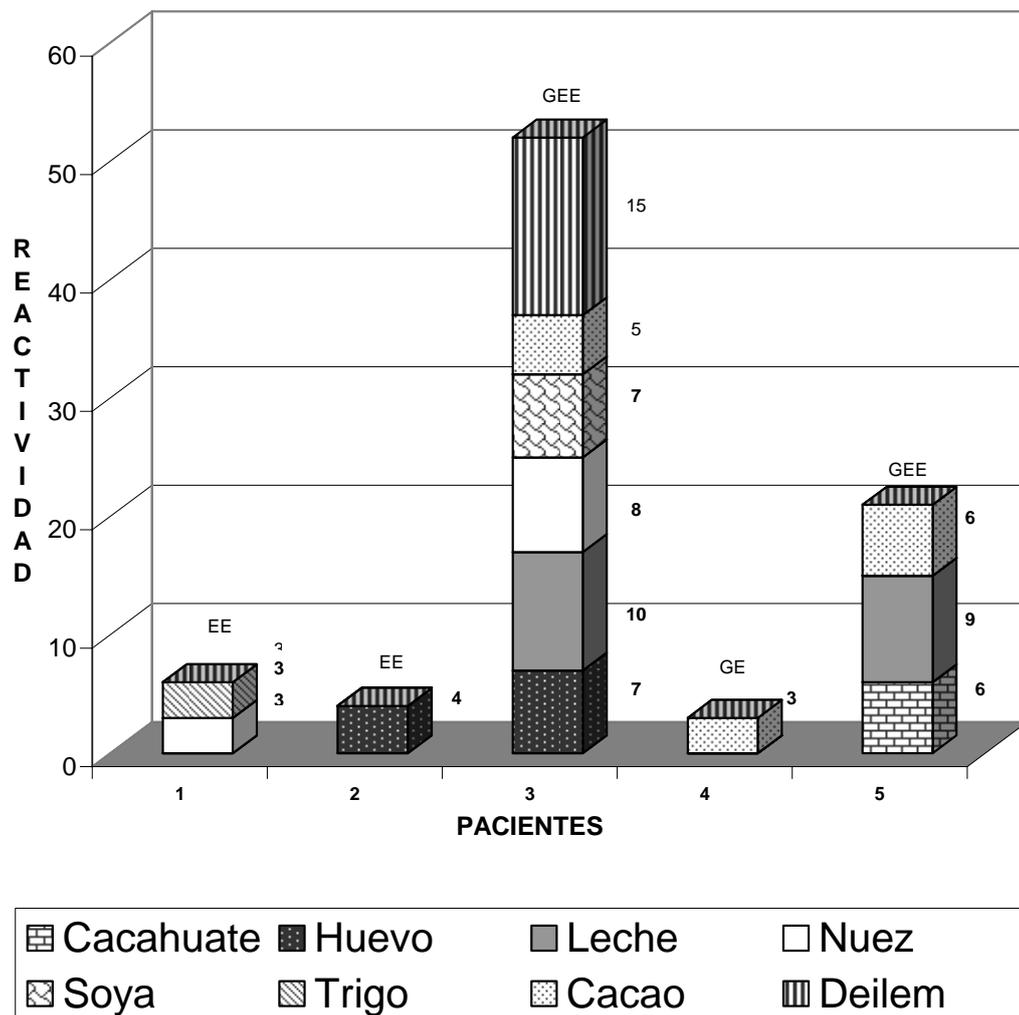
1= esofagitis eosinofílica 2= gastritis eosinofílica, 3= gastroenterocolitis eosinofílica

Al comparar las cuentas de eosinófilos periféricos con los eosinófilos en tejido para todo el grupo de pacientes, se encontró una correlación significativa con p de Pearson de 0.597 ($p < 0.001$).

Dentro de los 26 pacientes con criterios de gastroenteropatía eosinofílica hubo 5 que contaban con pruebas cutáneas por prik; 2 pertenecían a esofagitis, 1 a gastritis y 3 a gastroenterocolitis.

GRÁFICA 6

Reactividad a pruebas cutáneas de alimentos



Fuente: Pacientes del servicio de Gastroenterología del HIMFG

ANALISIS

En este estudio al igual que en otros reportados en la literatura se observan cambios significativos en la distribución de los eosinófilos en pacientes con alergia alimentaria, tanto a nivel periférico como a nivel tisular. Se observa una distribución del número total de eosinófilos muy importante en los diversos grupos.

No encontramos diferencia significativa en la relación de sexo, masculino: femenino (1:1.3) en el total de los pacientes con gastroenteropatías eosinofílicas, sin embargo, en el grupo de esofagitis eosinofílica la relación fue mayor a favor del sexo masculino (3:1), y sin diferencias de sexo en los grupos de gastritis y gastroenterocolitis eosinofílica. A diferencia de reportes internacionales donde se reporta claro predominio del sexo masculino (3:1).

La edad promedio fue de 8 años 5 meses, que coincide con los reportes internacionales donde en general se reporta de 1 a 16 años con promedio de 7 años; la edad mas frecuente por grupo muestra el predominio de gastroenterocolitis eosinofílica en los menores de 5 años, mientras que en los grupos de gastritis y esofagitis eosinofílicas se presentó en edades entre los 5 y 10 años de forma constante.

El número definitivo de pacientes que cuenta con todos los criterios fue de 26, siendo el 22% de los pacientes a quienes se les realizo una biopsia con estudio histopatológico, porcentaje que parece ser muy elevado con respecto a otros reportes, sin embargo habría que evaluar la respuesta a restricción dietética.

De igual manera que en otros reportes la cantidad de eosinófilos es mayor en los casos de gastroenterocolitis eosinofílica alérgica al igual que la eosinofilia periférica. Sin embargo, podemos observar que un caso aislado presenta la gran desviación de la distribución de eosinófilos a nivel periférico. Al retirar este individuo del análisis se encuentra que la distribución es similar a la de otros dos grupos.

Se encuentra una franca correlación entre eosinofilia tisular y eosinofilia periférica, siendo mayor en gastroenterocolitis, posteriormente en esofagitis y por ultimo en gastritis eosinofílica.

La cantidad de eosinófilos periféricos 222 ± 387 fue menor que en otros reportes 508 eosinófilos totales; siendo mayor en los casos de esofagitis eosinofílica con promedio de 243 ± 113 , posteriormente en gastroenterocolitis eosinofílica: 201 ± 100 (quitando el caso de 2125 que causa la desviación estándar exagerada) y por ultimo en gastritis eosinofílica: 198 ± 82 eosinófilos totales.

Los antígenos alimentarios (chocolate, leche, nuez, huevo, soya, cacahuate, trigo) que encontramos como más comunes son los reportados como más frecuentes a nivel internacional, predominando en el grupo de gastroenterocolitis, posteriormente en esofagitis y al último en gastritis eosinofílica.

DISCUSION

En general el sexo no muestra un predominio en el total de los grupos, sin embargo, el grupo de esofagitis eosinofílica se comporto como en los reportes internacionales con relación de 3:1 con predominio de sexo masculino. En el grupo mas frecuente fue el de gastroenterocolitis eosinofílica predominando en menores de 5 años; a diferencia de los otros dos grupos donde la edad promedio fue de 5 a 10 años.

Se encontró una estrecha relación entre la presencia de eosinofilia periférica, histopatológica y alergenitos alimentarios comprobados, siendo mas altos en el grupo de gastroenterocolitis eosinofílica, a continuación en esofagitis eosinofílica y por ultimo en gastritis eosinofílica. Lo que nos puede orientar en la práctica clínica para realizar la sospecha clínica de estos pacientes y realizar de forma intencionada la endoscopia con búsqueda de eosinofilia en el tejido; lo que confirmara el diagnóstico.

Demostrándose la importancia de estudios endoscópicos para toma de biopsias y estudio histopatológico donde se trata de documentar o descartar la presencia de eosinofilia a nivel tisular. La eosinofilia periférica puede ofrecer algunas claves para el diagnostico ya que con frecuencia están elevados en los pacientes con gastroenteropatías eosinofílicas. Que en nuestro caso se comprobó siendo el promedio 222 eosinófilos totales. Un aspecto importante es la realización de pruebas cutáneas ya sea por prick o parche para evaluar respuesta inmunológica por IgE y/o celular, sin embargo en nuestro estudio solo 5 pacientes contaban con ellas, presentando en todos de ellos reactividad importante a algún alergenito alimentario. Con mejoría de los síntomas en 3 de ellos que se encuentran con dieta de restricción.

CONCLUSIONES

Las gastroenteropatías eosinofílicas son entidades patológicas que han ganado atención poco a poco en la última década. Pero no han sido muy bien identificadas en nuestro hospital, en este reporte se encontró que cerca del 22% de los pacientes con sintomatología de tubo digestivo inespecífica en quienes se realizó endoscopia con toma de biopsias, cuentan con criterios diagnósticos de gastroenteropatía eosinofílica. De estos pacientes el 30% cursaban con esofagitis eosinofílica, el 23% con gastritis eosinofílica y el 46% con gastroenterocolitis eosinofílica. Por lo anterior, debemos de estar más familiarizados con esos diagnósticos, la realización de una endoscopia con toma de biopsia es esencial para el diagnóstico ya que hasta el momento se considera como el estándar de oro. La presencia de eosinofilia periférica correlaciona de forma directa con la presencia de eosinófilos tisulares y debe hacernos sospechar el diagnóstico de gastroenteropatía eosinofílica en las condiciones clínicas propicias. Las pruebas cutáneas a alimentos son importantes para determinar el probable agente causal el cual debe de ser restringido o eliminado de la dieta. Estas pruebas cutáneas deben realizarse siempre posterior al diagnóstico de sospecha de gastroenteropatía eosinofílica.

REFERENCIAS

1. Justinich C., Kalafus D., Esposito P., *et al.* Mucosal mast cells distinguish allergic from gastroesophageal reflux-induced esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23: 342.
2. Liacouras C., Wenner W., Brown K., *et al.* Primary eosinophilic esophagitis in children: Successful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26: 380–385
3. Kelly K., Lazenby A., Rowe P., *et al.* Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: Improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995;109: 1503–1512.
4. Putnam P.E., Orenstein S.R.. Blind esophageal suction biopsy in children less than 2 years of age. *Gastroenterology* 1992;102: A149.
5. Black D.D., Haggitt R.C., Orenstein S.R., *et al.* Esophagitis in infants: Morphometric histologic diagnosis and correlation with measures of gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1990;98: 1408–1414.
6. Faubion W.J., Perrault J., Burgart L., *et al.* Treatment of Eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids (case report). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27: 90–93.
7. Bousvaros A., Antonioli D., Winter H.. Ringed esophagus: An association with esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1992;87: 1187–1190.
8. Van Rosendaal G., Anderson M., Diamant N.. Eosinophilic esophagitis: Case report and clinical perspective. *Am J Gastroenterol* 1997;92: 1054–1056.
9. Paterson W.. Role of mast cell-derived mediators in acid-induced shortening of the esophagus. *Am J Physiol* 1998;274: G385–G388.
10. Jones M., Schubert M.. Initiation and perpetuation of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1998;115: 1296–1298.
11. Feldman M., Morris G., Dinda P., *et al.* Mast cells mediate acid-induced augmentation of opossum esophageal blood flow via histamine and nitric oxide. *Gastroenterology* 1996;110: 121–128.
12. Justinich C., Ricci A., Kalafus D., *et al.* Activated eosinophils in esophagitis in children: A transmission electron microscopic study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25: 194–198.
13. Mayer L.. Putting up a different front for food hypersensitivity. *Gastroenterology* 1997;113: 1034–1036.
14. Kazemi-Shirazi L., Pauli G., Purohit A., *et al.* Quantitative IgE inhibition experiments with purified recombinant allergens indicate pollen-derived allergens as the sensitizing agents responsible for many forms of plant food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105: 116–125.
15. Gupta S.K., Fitzgerald J.F., Chong S.K.F., *et al.* Vertical lines in distal esophageal mucosa (VLEM): A true endoscopic manifestation of esophagitis in children?. *Gastrointest Endosc* 1997;45: 485–489.
16. McKinley M., Eisner T., Fisher M., *et al.* Multiple rings of the esophagus associated with gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1996;91: 574–576.
17. Longstreth G., Sitzler M.. Multiple esophageal webs: Treatment and follow-up of seven patients. *J Clin Gastroenterol* 1997;24: 199–202.
18. Hassall E.. Macroscopic versus microscopic diagnosis of reflux esophagitis: Erosions or eosinophils. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;22: 321–325.
19. Lee R.. Marked eosinophilia in esophageal mucosal biopsies. *Am J Surg Pathol* 1985;9: 475–479.

20. Attwood S., Smyrk T., DeMeester T., *et al.* Esophageal eosinophilia with dysphagia: A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993;38: 109–116.
21. Lowichik A., Weinberg A.. A quantitative evaluation of mucosal eosinophils in the pediatric gastrointestinal tract. *Mod Pathol* 1996;9: 110–114.
22. Burks A.. The spectrum of food hypersensitivity: Where does it end?. *J Pediatr* 1998;133: 175–176.
23. Burks A., James J., Hiegel A., *et al.* Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1998;132: 132–136.
24. Sampson HA: Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891.
25. Leung DY *et al.*: Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003;348:986.
26. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patchtests. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. Oct2005.Vol.95.
27. Sicherer SH *et al.*: Symposium: Pediatric food allergy. *Pediatrics* 2003;111(6pt3):1591.
28. S. P. Hogan & M. E. Rothenberg. Review article: the eosinophil as a therapeutic target in gastrointestinal disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* Volume 20 Page 1231 - December 2004 doi:10.1111/j.1365-2036.2004.02259
29. *Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF* Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. Oct 2005.Vol.95, Iss. 4; pg. 336