



Manifestações Otorrinolaringológicas da Esofagite Eosinofílica em Crianças

Dana M. Thompson

Introdução

A esofagite eosinofílica (EE) é uma afecção inflamatória crônica do esôfago que está emergindo rapidamente como uma doença distinta. A EE foi inicialmente descrita em 1977¹ mas não foi reconhecida como uma entidade clínica diferente até 1995, quando Kelly e seus colaboradores fizeram um relato de dez pacientes pediátricos diagnosticados com refluxo gastroesofágico sintomático, mas que não respondiam à terapia de supressão ácida ou à funduplicatura. Todos estes pacientes tinham um aumento dos eosinófilos esofágicos. A eosinofilia esofágica e os sintomas respondiam a uma fórmula com base em aminoácidos.²

Os sintomas apresentados geralmente são de natureza gastrointestinal e, muitas vezes, são considerados como devidos ao refluxo ácido. Os sintomas comuns em adultos e crianças incluem dor epigástrica, dor torácica, disfagia e impactação de alimento. Os relatos recentes enfatizam o espectro de sintomas associados fora do esôfago, como laringite e rouquidão, que podem ser apresentados primariamente ao otorrinolaringologista.³⁻⁶ Com a superposição dos sintomas e dos achados nas vias aéreas superiores, juntamente com o papel crescente do otorrinolaringologista no tratamento e no controle dos transtornos esofágicos e disfagia, é importante que o otorrinolaringologista reconheça e trate adequadamente ou encaminhe os pacientes com EE para cuidados adicionais. Este capítulo irá apresentar uma visão geral das características clínicas, diagnóstico e tratamento desta doença intrigante, com ênfase direcionada para o otorrinolaringologista.

Epidemiologia

A EE parece ser um problema mundial, em especial nos países desenvolvidos do Ocidente. Até agora, há 367 publicações desde sua primeira descrição em 1977. As publicações provêm de todos os continentes com exceção da África; 269 publicações ocorrendo nos últimos cinco anos. Em um estudo populacional no Condado de Hamilton, Ohio, Noel e colaboradores mostraram que no ano 2000, a EE tinha acometido 1/10.000 crianças. Depois de três anos (2000-2003), houve um aumento de quatro vezes na prevalência que chegou a 4,3/10.000.⁷ Um estudo populacional no Condado de Olmsted, Minnesota, mostra a incidência aumentando de um por 100.000 em 1976 a 1985 para nove por 100.000 entre 1996 e 2005.⁸ Estudos populacionais em outros países do Ocidente mostram tendências similares ao longo dos últimos 15 anos^{9,10}. Os fatores que contribuem para este aumento na prevalência não são claramente compreendidos. A EE estava sendo

sub-reconhecida anteriormente ou a prevalência está aumentando devido a alterações na dieta e à incidência crescente de alérgenos ambientais ou aeroalérgenos. Entre 50 e 70% dos pacientes com EE terão outras condições alérgicas como dermatite atópica, rinite alérgica e/ou asma.^{7,11} A variação sazonal do início dos sintomas de EE refletem de forma similar os picos dos sintomas alérgicos sazonais.¹² Além disso, até 45% dos pacientes acometidos pela EE terão um parente de primeiro grau com asma ou alergias.¹¹

A EE é uma doença com uma predominância masculina de 3:1 tanto em crianças como em adultos.^{3,13,14} Foi relatado um padrão familiar por meio de relatos de casos em irmãos acometidos.^{11,16,17} Estes casos familiares enfatizam a necessidade de obter-se uma história familiar cuidadosa nestes pacientes, não apenas para a EE ser diagnosticada, mas também para as apresentações comuns como a disfagia ou a impactação de alimento. A predisposição de acordo com o sexo, a história alérgica da família e o grupo familiar sugere uma predisposição genética à EE. Um defeito no polimorfismo do nucleotídeo do gene que codifica a eotaxina-3, um promotor de recrutamento eosinofílico para o esôfago, tem sido descrito em indivíduos acometidos,¹⁸ mas não há estudos de codificação genética das famílias afetadas.

Fisiopatologia

A patogênese exata da EE não é conhecida. A associação estreita entre as doenças alérgicas e a EE nos dá uma informação indireta de que a fisiopatologia está relacionada a um mecanismo dependente da célula T helper 2 (Th2). As citocinas Th2 ativas IL-5, IL-13 e IL-4 são encontradas em níveis aumentados no esôfago de pacientes com EE. A estimulação antigênica provocada pelos aeroalérgenos e alérgenos alimentares resulta em uma resposta Th2. A retirada tanto de aeroalérgenos e de alérgenos alimentares específicos nos indivíduos acometidos resulta em melhora sintomática e histológica da EE.¹⁸

Sob condições normais, os eosinófilos não são encontrados no esôfago pediátrico, ainda que possam ser encontrados no estômago, intestino delgado e cólon. Acredita-se que na EE, os antígenos suspeitos (aeroalérgenos ou alérgenos alimentares) ativem as células helper Th2 para liberarem IL-5. A IL-5 desencadeia então a migração eosinofílica da medula óssea para a circulação, indo eventualmente para o esôfago. Além do recrutamento eosinofílico, a IL-5 faz a regulação positiva da proliferação, diferenciação, ativação e sobrevivência do eosinófilo. Este mecanismo é evidenciado ainda pelo achado de que a estimulação *in vitro* de células mononucleares do sangue periférico, usando antígenos específicos de alérgenos de soja, amendoim, poeira e *Artemisia artemisifolia*, aumenta a produção de IL-5 em pacientes com EE quando comparados com controles saudáveis.^{18,19} Contudo, a IL-5 não trabalha sozinha para promover a migração dos eosinófilos para o esôfago.

A citocina Th2 IL-13 também está envolvida na facilitação da migração dos eosinófilos para o esôfago. A colocação intratraqueal de IL-13 no modelo experimental em camundongos promove o desenvolvimento da EE. A IL-13 aumenta a expressão da eotaxina-3, cuja expressão está aumentada nas células epiteliais do esôfago em pacientes com EE, acreditando-se que seja um atraente químico para

os eosinófilos no esôfago.¹⁸ É bastante provável que a IL-5, a IL-13 e a eotaxina-3 trabalhem juntas para promover a migração esofágica e a ativação dos eosinófilos em pacientes com EE. Os mastócitos também são vistos em números maiores e podem ser as células efetoras no mecanismo de desenvolvimento da EE. Além disso, os mastócitos ativados são outra fonte de IL-5.

Atualmente, parece que a EE pode ocorrer em taxas mais elevadas em indivíduos geneticamente predispostos, quando a exposição a um dado antígeno resulta em um mecanismo dependente da célula Th2, com a IL5, a IL-13 e eotaxina-3 envolvidas no recrutamento do eosinófilo ativado para o esôfago.^{18,19}

Uma vez no esôfago, o eosinófilo ativado libera mediadores inflamatórios e citotóxicos que, por sua vez, têm potencial de provocar lesões. As proteínas granulares do eosinófilo ativado são toxinas catiônicas que ativam ainda mais os eosinófilos, basófilos, mastócitos, neutrófilos e, potencialmente, as células epiteliais dos brônquios. Estas proteínas granulares citotóxicas específicas como as proteínas básicas, neurotoxina derivada do eosinófilo e a eosinófilo peroxidase, estão presentes na mucosa esofágica de pacientes com EE, porém não nos controles. Postula-se que a liberação destes mediadores citotóxicos seja a causa dos sintomas e das lesões sofridas pelo esôfago na EE. Além disso, os eosinófilos ativados também expressam (*tumor necrosis factor* - TNF) TNF beta1 que deve desempenhar um papel no desenvolvimento da fibrose esofágica.^{18,19}

Sintomas Gastrointestinais e Manifestações da EE

O quadro clínico típico da EE mostra sintomas gastrointestinais que se acredita sejam causados pela doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), mas é refratário às terapêuticas padrão para o refluxo. Em crianças, a apresentação dos sintomas tende a ser dependente da idade: os lactentes e as crianças até um ou dois anos de idade apresentam emese recorrente ou comprometimento do ganho de peso e do crescimento; as crianças de três a sete anos apresentam principalmente um transtorno alimentar e comportamento de recusa de alimento; as crianças de oito a 10 anos apresentam vômitos recorrentes, problemas de alimentação e deglutição. Entre 11 a 16 anos de idade, as crianças apresentam dor abdominal crônica ou disfagia, e as mais velhas apresentam impactação do alimento ou odinofagia.^{3,4,12,14,20}

Qualquer criança que apresente impactação de alimento que exija remoção endoscópica deve ser considerada como tendo EE até prova em contrário.

Outras doenças comumente associadas e, achados que aumentem o índice de suspeita de EE na criança sintomática incluem: **eosinofilia do sangue periférico, elevação dos níveis de IgE e um paciente ou membros da família mais próxima com histórico de condições atópicas, incluindo asma, alergia, dermatite atópica e alergia alimentar. As alergias alimentares mais comuns estão relacionadas ao leite de vaca, ovos, soja, trigo e amendoim.**

Sintomas Otorrinolaringológicos e Manifestações da EE

Os sintomas extraesofágicos incluem as vias aéreas superiores e sintomas respiratórios de rinite, sinusite, adenoidite, pneumonia, sibilos, rouquidão, disfonia e tosse.³⁻⁶ Além disso, a EE tem sido considerada como um fator etiológico nas doenças das vias aéreas superiores tratadas pelo otorrinolaringologista. Estas doenças laringeas incluem estenose subglótica,²¹⁻²⁴ cistos e nódulos das

pregas vocais,^{5,24,25} laringite recorrente,^{6,26} e edema laríngeo crônico refratário à terapêutica tradicional para o refluxo gastroesofágico.^{21,23}

Os sintomas nasais e de rinossinusite são relatados em 19 a 25% das crianças com EE.^{3,4} Não se sabe se estas crianças possuem um alérgeno como “gatilho” antigênico, mas até 62% delas têm uma história pessoal ou familiar de alergia.^{3,4} Há várias características comuns que podem relacionar a rinossinusite com a EE. Os sintomas comuns são tosse crônica, rouquidão e disfagia. As doenças concomitantes comuns são rinite alérgica, conjuntivite alérgica, e doenças atópicas como eczema e alergias alimentares.⁵

As manifestações laríngeas da EE incluem rouquidão, tosse, laringite, estridor e alterações respiratórias no sono. A laringe é o alvo principal já que está localizada na interface entre as cavidades oral, nasal e o esôfago. Na criança mais jovem existe uma relação próxima entre a laringe, a cavidade nasal e o esôfago. Qualquer estimulação antigênica eosinofílica no nariz ou esôfago tem alto potencial de acometer a laringe. Presume-se que a maioria dos pacientes com edema difuso de laringe tem como etiologia a doença do refluxo ácido extraesofágico.²⁷ No entanto, relatos recentes descrevem pacientes com doença laríngea persistente refratária ao tratamento máximo contra o refluxo ácido ou funduplicatura que foram mais tarde diagnosticados com EE. O tratamento agressivo da EE resultou na reversão ou melhora dos sintomas na laringe.^{6,21,23,24,28} As características dos pacientes e a presença de comorbidades em pacientes com EE associada à doença na laringe são semelhantes àquelas com sintomas gastrointestinais. Frequentemente apresentam-se como sintomas persistentes nas vias aéreas que são refratários ao tratamento da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Existe uma predominância masculina. Muitos têm história de rinite alérgica, atopia e asma. Alguns apresentam níveis elevados de eosinófilos periféricos ou de IgE total. Da mesma forma que os pacientes com sintomas gastrointestinais típicos de EE, aqueles com sintomas laríngeos podem passar muito tempo sem o diagnóstico desta condição sendo, portanto, necessário um índice elevado de suspeita.

A estenose subglótica (ESG) também é um achado extraesofágico associado com a EE. O primeiro relato de EE e de ESG foi de uma criança na qual procedimentos múltiplos para a reconstrução laringotraqueal haviam falhado apesar do cuidado metucioso durante a cirurgia e do controle para DRGE.²¹ Relatos subseqüentes também verificaram essa associação.^{5,6,22,23,26} Devido à possível associação entre a EE não tratada como um fator que pode contribuir para a estenose persistente das vias aéreas, alguns consideram apropriados a avaliação e o tratamento da esofagite eosinofílica nessa população, antes de realizar qualquer cirurgia eletiva das vias aéreas.⁶

Esofagoscopia e Diagnóstico da EE

O diagnóstico da EE implica em um índice de suspeita com base na sintomatologia que pode levar o clínico a realizar exames como esofagoscopia e biópsia. Os achados principais na endoscopia do esôfago, que sugerem a presença de eosinófilos, incluem a presença de estrias lineares, pontos brancos, anéis, sulcos, constrições, fragilidade mucosa e um esôfago com calibre pequeno. Até 40% dos indivíduos acometidos podem ter o esôfago com aspecto visual normal,^{3,11} no

entanto, quando houver suspeita, o clínico deve fazer biópsias independentemente dos achados visuais. Além disso, a eosinofilia no esôfago é heterogênea, significando ser importante obter biópsias de vários locais para aumentar a probabilidade de concluir o diagnóstico.

A opinião do Consenso no Primeiro Simpósio Internacional de Pesquisa em Eosinofilia Gastrointestinal (*First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium*) é que a EE é um diagnóstico histológico feito quando há um mínimo de 15 eosinófilos/campo (campo de grande aumento) na área afetada do esôfago de onde foi colhida a biópsia. Além disso, o Consenso determinou que nos critérios para o diagnóstico, os pacientes não podem ter inflamação eosinofílica em nenhuma outra parte do trato gastrointestinal e que a DRGE precisa ser descartada por meio da ausência de resposta ao tratamento com terapêutica de inibidores de bomba de prótons (IBP) ou monitoramento do pH normal do esôfago.²⁹ Além dos eosinófilos, outros achados histológicos incluem o aumento na espessura da camada de células basais, a presença de linfócitos e mastócitos, porém esses não são, no momento, critérios diagnósticos.⁶

O desafio com a recomendação do Consenso, com o rígido critério histopatológico de 15 eosinófilos/campo, é que há pacientes que têm menos de 15 eosinófilos/campo que não respondem à terapêutica clínica ou cirúrgica de DRGE ou que tem pH normal e que respondem ao tratamento para EE.²⁸ Muitos desses pacientes terão sintomas concomitantes e achados sugestivos de EE, tais como aumento na contagem de eosinófilos periféricos, aumento nos níveis de IgE, ou história de atopia ou de sintomas das vias aéreas. A resolução histológica da EE tem sido considerada quando houver eliminação antigênica da dieta, estabelecendo desse modo o diagnóstico de EE. O diagnóstico histológico deve ser feito com base nas circunstâncias clínicas e o diagnóstico clínico deve ser feito pelo médico pela análise de todos os dados importantes.³⁰

Características Endoscópicas Extraesofágicas por ocasião do Diagnóstico

Como nos achados da endoscopia do esôfago, o exame do nariz, da laringe, da subglote e da traquéia no paciente com esofagite eosinofílica pode ser inespecífico e observado em outras doenças, inclusive na DRGE. Os achados normalmente incluem uma inflamação difusa da mucosa. Os pacientes com EE com sintomatologia nasossinusal têm achados endoscópicos semelhantes aos de pacientes com rinossinusite alérgica.⁵

Ao exame endoscópico de pacientes com EE e sintomas de laringe, também aparecem sinais de inflamação difusa da mucosa envolvendo partes específicas ou toda a laringe. Pode haver edema difuso da laringe envolvendo todas as áreas, inclusive hipertrofia dos tecidos tonsilares linguais, aumento de volume com espessamento da epiglote e edema dos tecidos supra-epiglóticos com má visualização das pregas vocais. As alterações císticas nas pregas vocais estão dentre os achados laríngeos em pacientes com EE. Alterações edematosas e nodulares são observadas na mucosa subglótica e na traquéia.

História Natural

Existem poucos estudos de longo-prazo descrevendo a evolução natural da EE. Assaad e colaboradores relataram uma experiência de oito anos, onde 14% dos

seus 57 pacientes tiveram a resolução após o tratamento, 33% persistiram com a patologia, mesmo com tratamento, e 53% tiveram recidiva após o término do mesmo.³¹ Por outro lado, Konikoff e colaboradores encontraram taxas espontâneas de remissão de 9-18% em pacientes pediátricos no braço placebo de um estudo de tratamento, indicando que alguns pacientes podem ter, mesmo que no curto-prazo, uma resolução espontânea da doença.³² A evolução natural desses pacientes com sintomas de EE, principalmente nas vias aéreas, é desconhecida.

Devido a essa falta de informações sobre a evolução da doença, não são conhecidas as conseqüências a longo prazo da EE mal tratada. Parece claro que alguns pacientes desenvolvem constrictões ou têm o calibre do esôfago reduzido, e em alguns pacientes pediátricos com EE pode estar associado o desenvolvimento de um anel de Schatzki. Estes podem, por sua vez, predispor à compactação alimentar. Outros pacientes desenvolvem forte dismotilidade na manometria do esôfago, podendo ocorrer após uma inflamação profunda dos músculos ou nervos.³³ Não existem relatos de pacientes desenvolvendo neoplasias malignas no esôfago ou esôfago de Barrett.

Abordagem/Tratamento

O tratamento ideal para esofagite eosinofílica ainda não foi desenvolvido, pois ainda não foram estabelecidos os desfechos terapêuticos. Sendo assim, as estratégias de abordagem e tratamento continuam evoluindo e pode ser necessária sua individualização para pacientes específicos. Embora a resolução dos sintomas seja uma meta facilmente mensurável, a falta de dados sobre a evolução natural deixa dúvidas sobre a necessidade de que também haja uma resolução histológica. Há vários pacientes que ficam assintomáticos mesmo com níveis baixos de eosinofilia esofagiana e nosso conhecimento até o momento não nos permite saber se esse número reduzido de eosinófilos pode predispor pacientes suscetíveis a complicações a longo prazo, tais como formação de constrictões, impactação alimentar ou degeneração maligna.

Até hoje, a terapêutica farmacológica primária tem como base a corticoterapia tópica ou sistêmica. O uso de corticóides pode melhorar tanto os sintomas quanto a histologia, mas ambos pioram com a interrupção do tratamento.^{11,34} O risco de outros efeitos colaterais e complicações com o uso prolongado de corticóides sistêmicos também impedem seu uso como primeira linha de tratamento. A terapêutica tópica com corticóides costuma ser eficiente como modalidade de primeira linha de tratamento para o controle da EE. Demonstrou-se sucesso com o uso de fluticasona deglutida ou com uma formulação viscosa de budesonida.^{14,35-37} Um estudo recente duplo-cego controlado com placebo, com a fluticasona deglutida, mostrou uma taxa de resposta de 50% para sintomatologia e achados histológicos em pacientes pediátricos com EE, comparado com uma taxa de resposta de 9% com o placebo. É interessante notar que a resposta seguiu um padrão “tudo ou nada”, com remissão completa ou nenhuma resposta, e pacientes com história de atopia tinham uma probabilidade menor de responder.³² O principal efeito colateral relatado com o uso de corticóides tópicos foi a candidíase oral.³⁵

Devido à associação com a doença atópica e ao aumento no número de mastócitos observados em alguns pacientes com EE, vários outros tratamentos de alergia

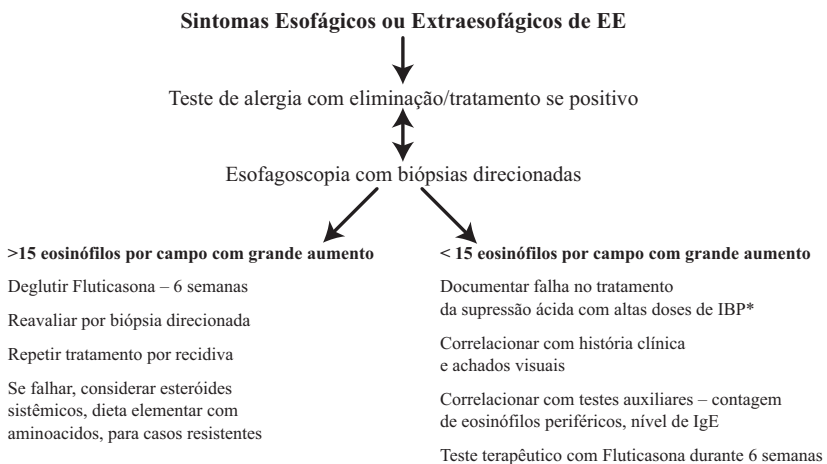
foram testados, incluindo cromonas¹¹ e doses altas do antagonista de receptor de leucotrienos montelukast³⁸, com resultados variados e nenhuma alteração na histologia. Foi feita a utilização experimental de anticorpos anti-IL-5 para casos refratários.

A abordagem nutricional é importante em alguns pacientes e demonstrou proporcionar bons resultados. Pode ser observada a melhora histológica em pacientes quando se identificam alimentos prejudiciais por meio de uma combinação de testes cutâneos e provas de contato para atopia, seguida pela eliminação desses alimentos da dieta³⁹. Além disso, a remoção empírica dos cinco alimentos mais alergênicos (leite de vaca, soja, ovos, trigo e amendoim) também resultou em uma taxa de resposta clínica e histológica de 74%.⁴⁰ O uso exclusivo de uma fórmula elementar com aminoácidos essenciais (*Neokate*®) é uma opção de tratamento bastante eficaz com taxas de resposta entre 92 e 98%^{2,41}, mas a baixa palatabilidade e o custo elevado impedem sua utilização na prática, assim como a aderência do paciente.

Os pacientes que progridem desenvolvendo constrictões podem ser beneficiados com a dilatação do esôfago. Embora haja na literatura relatos de sucesso no alívio de constrictões em séries de adultos e crianças após dilatações com balões, riscos significativos como dor, lacerações na mucosa e perfurações podem ocorrer. Pode haver também recidiva com áreas estreitadas após o tratamento, levando à necessidade de dilatações repetidas.⁴²

O algoritmo da autora para o tratamento está apresentado na **Figura 1**, enfatizando que deverão ser considerados a obtenção de testes auxiliares e outros dados clínicos quando a contagem de eosinófilos for maior que 15 eosinófilos/campo, em especial se a sintomatologia do paciente incluir doença das vias aéreas ou doença extra-esofágica.³

Figura 1. Algoritmo de Tratamento



*IBP: Inibidores de Bomba de Prótons

Conclusões

Os sintomas da EE têm uma natureza primariamente gastrointestinal. Devido à expansão da prática otorrinolaringológica na abordagem das alterações da deglutição e com o aumento no conhecimento sobre a EE podendo ser um fator causal em condições comuns atendidas pelo otorrinolaringologista, é importante estar ciente dessa doença para que o diagnóstico possa ser determinado e o tratamento direcionado para o alívio sintomático de manifestações normalmente atribuídas à DRGE. O trabalho conjunto do otorrinolaringologista, do gastroenterologista e do alergologista garante uma abordagem melhor para as crianças predispostas.

Agradecimento: Copyright: © Mayo Foundation, 2009

Referências bibliográficas

1. Dobbins J, Sheahan D, Behar J. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterology*. 1977;72:1312-1316.
2. 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. *Gastroenterology*. 1995;109:1503-1512.
3. Dauer EH, Freese DK, El-Youssef M, Thompson DM. Clinical characteristics of eosinophilic esophagitis in children. *Annals of Otolaryngology & Laryngology*. 2005;114:827-833.
4. Orenstein SR, Shalaby TM, Di Lorenzo C, et al. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. [erratum appears in *Am J Gastroenterol* 2001 Jul;96(7):2290]. *American Journal of Gastroenterology*. 2000;95:1422-1430.
5. Thompson DM, Orvidas LJ. Otorhinolaryngologic manifestations of eosinophilic esophagitis. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2008;18:91-98; ix.
6. Putnam PE. Eosinophilic esophagitis in children: clinical manifestations. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2008;37:369-381.
7. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *New England Journal of Medicine*. 2004;351:940-941.
8. Prasad GA, Talley NJ, Romero Y, et al. Prevalence and predictive factors of eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia: a prospective study. *American Journal of Gastroenterology*. 2007;102:2627-2632.
9. Straumann A, Simon H-U. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2005;115:418-419.
10. Esposito S, Marinello D, Paracchini R, Guidali P, Oderda G. Long-term follow-up of symptoms and peripheral eosinophil counts in seven children with eosinophilic esophagitis. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2004;38:452-456.
11. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic Esophagitis: A 10-Year Experience in 381 Children. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2005;3:1198-1206.

12. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, et al. 14 Years of Eosinophilic Esophagitis: Clinical Features and Prognosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2009;48:30-36.
13. Liacouras CA. Eosinophilic esophagitis in children and adults. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2003;37 Suppl 1:S23-28.
14. Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate.[see comment]. *Gastroenterology*. 2002;122:1216-1225.
15. Patel SM, Falchuk KR. Three brothers with dysphagia caused by eosinophilic esophagitis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2005;61:165-167.
16. Zink DA, Amin M, Gebara S, Desai TK. Familial dysphagia and eosinophilia. [see comment]. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2007;65:330-334.
17. Meyer GW. Eosinophilic esophagitis in a father and a daughter.[comment]. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2005;61:932.
18. Blanchard C, Rothenberg ME. Basic pathogenesis of eosinophilic esophagitis. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2008;18:133-143; x.
19. Rothenberg ME, Mishra A, Collins MH, Putnam PE. Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2001;108:891-894.
20. Markowitz JE, Liacouras CA. Eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2003;32:949-966.
21. Hartnick C, Liu J, Cotton R, Rudolph C. Subglottic stenosis complicated by allergic esophagitis: case report. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002;111:57-60.
22. Johnson LB, Rutter MJ, Putnam PE, Cotton RT. Airway Stenosis and Eosinophilic Esophagitis. In: Har-El G, ed. *The 83rd Annual Meeting of the American Broncho-Esophagological Association Nashville, Tennessee: The American Broncho-Esophagological Association 2003*:137.
23. Dauer EH, Ponikau JU, Smyrk TC, Murray JA, Thompson DM. Airway manifestations of pediatric eosinophilic esophagitis: a clinical and histopathologic report of an emerging association. *Annals of Otolaryngology & Rhinology & Laryngology*. 2006;115:507-517.
24. Thompson DM, Arora AS, Romero Y, Dauer EH. Eosinophilic esophagitis: its role in aerodigestive tract disorders. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2006;39:205-221.
25. Mandell DL, Yellon RF. Synchronous airway lesions and esophagitis in young patients undergoing adenoidectomy. *Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. 2007;133:375-378.
26. Thompson DM, Orvidas LJ. Eosinophilic Esophagitis: A Cause of Recurrent Spasmodic Croup Symptoms. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009.
27. Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. *Ear, Nose, & Throat Journal*. 2002;81:7-9.
28. Brigger MT, Misdraji J, Hardy SC, Hartnick CJ. Eosinophilic esophagitis in children: a pathologic or clinicopathologic diagnosis? *Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. 2009;135:95-100.

29. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic Esophagitis in Children and Adults: A Systematic Review and Consensus Recommendations for Diagnosis and Treatment: Sponsored by the American Gastroenterological Association (AGA) Institute and North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Gastroenterology*. 2007;133:1342-1363.
30. Putnam P, Rothenberg M. Eosinophilic esophagitis: Concepts, controversies, and evidence. *Current Gastroenterology Reports*. 2009;11:220-225.
31. Assa'ad AH, Putnam PE, Collins MH, et al. Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: an 8-year follow-up. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2007;119:731-738.
32. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis.[see comment]. *Gastroenterology*. 2006;131:1381-1391.
33. Lucendo AJ, Pascual-Turrion JM, Navarro M, et al. Endoscopic, bioptic, and manometric findings in eosinophilic esophagitis before and after steroid therapy: a case series. *Endoscopy*. 2007;39:765-771.
34. Liacouras CA, Wenner WJ, Brown K, Ruchelli E. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids.[see comment]. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 1998;26:380-385.
35. Faubion WA, Jr., Perrault J, Burgart LJ, Zein NN, Clawson M, Freese DK. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids.[see comment]. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 1998;27:90-93.
36. Noel RJ, Putnam PE, Collins MH, et al. Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clinical Gastroenterology & Hepatology*. 2004;2:568-575.
37. Aceves SS, Bastian JF, Newbury RO, Dohil R. Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. *American Journal of Gastroenterology*. 2007;102:2271-2279; quiz 2280.
38. Attwood SE, Lewis CJ, Bronder CS, Morris CD, Armstrong GR, Whittam J. Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using Montelukast.[see comment]. *Gut*. 2003;52:181-185.
39. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests.[see comment]. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2005;95:336-343.
40. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clinical Gastroenterology & Hepatology*. 2006;4:1097-1102.
41. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. [see comment]. *American Journal of Gastroenterology*. 2003;98:777-782.
42. Kaplan M, Mutlu EA, Jakate S, Bruninga K, Losurdo J, Keshavarzian A. Endoscopy in eosinophilic esophagitis: "feline" esophagus and perforation risk. *Clinical Gastroenterology & Hepatology*. 2003;1:433-437.