

Esofagite eosinofílica na criança

Eosinophilic esophagitis in the child

MATIAS EPIFANIO¹
JULIANA ELOI¹
SIDIANE FERREIRA²
JOSÉ VICENTE SPOLIDORO³

RESUMO

Objetivos: Fornecer ao pediatra as informações necessárias para a suspeita clínica, diagnóstico precoce e conduta adequada nos casos acometidos por esofagite eosinofílica esta doença.

Fonte de dados: Foram selecionados, através do MEDLINE, os artigos de periódicos médicos nacionais e internacionais mais relevantes sobre o tema dos últimos 20 anos.

Síntese dos dados: São abordados os seguintes tópicos: incidência, etiologia, fisiopatologia, genética, sintomatologia, diagnóstico e tratamento, com ênfase especial no tratamento de eliminação, medicamentoso e endoscópico.

Conclusões: Esofagite eosinofílica é uma inflamação com infiltrado de eosinófilos, que ocorre de forma isolada no esôfago, onde os sintomas, usualmente, são confundidos com os da doença por refluxo gastroesofágico. A incidência desta doença vem aumentando nos últimos anos, sendo diagnosticada através da endoscopia digestiva alta e biópsias. O tratamento consiste em uma dieta de eliminação dos alérgenos envolvidos, assim como corticosteróides tópicos ou sistêmicos.

DESCRITORES: ESOFAGITE; EOSINÓFILOS; ESOFAGOPATIAS; SINAIS E SINTOMAS DIGESTÓRIOS.

ABSTRACT

Aims: To offer to the pediatrician scientific information for clinical suspicion, early diagnosis and up to date in the management of eosinophilic esophagitis.

Source of data: The information was collected from Medline. The authors reviewed the most relevant national and international medicine papers in the last 20 years.

Summary of the findings: The following topics are discussed: incidence, physiopathology, genetics, symptomatology, diagnostic and treatment, with special emphasis to the treatment (dietetic, medications and endoscopic treatment).

Conclusions: The eosinophilic esophagitis is an isolated eosinophilic inflammation of the esophagus in which the symptoms are mistakenly understood to be the ones produced by the gastroesophageal reflux illness. The incidence of this pathology/illness has increased lately, being diagnosed by means of upper digestive endoscopy and biopsy procedures. The treatment consists of a diet of allergen release as well as the use of local or systemic corticosteroids.

KEY WORDS: ESOPHAGITIS; ESOPHAGEAL DISEASES; EOSINOPHILS; SIGNS AND SYMPTOMS, DIGESTIVE.

¹ Gastroenterologista Pediátrico do HSL-PUCRS.

² Residente de Gastroenterologia do HSL-PUCRS.

³ Professor do Departamento de Pediatria da FAMED/PUCRS. Chefe do Serviço de Endoscopia do HSL-PUCRS e Gastroenterologista Pediátrico.

INTRODUÇÃO

Nos últimos 10 anos, a esofagite eosinofílica (EE) cresceu desde obscuros e raros relatos de casos isolados, até ser uma das doenças gastrointestinais mais importantes em Pediatria. O número de publicações indexadas no Medline aumentou de forma exponencial: entre os anos 1995-1996 foram encontradas três publicações, e em 2006 foi possível achar mais de 40. Um grupo de Cincinnati vivenciou uma explosão de novos casos: de 1991 a 2003, foram capazes de identificar 315 casos de EE, embora 97% destes casos fossem diagnosticados a partir de 2000.¹

O maior interesse pela doença ocorreu por uma maior consciência da mesma, a partir do aumento de casos de disfagia e impação de alimentos no esôfago em crianças e adultos.² Além disso, vários estudos passaram a relatar pacientes com sintomas supostamente relacionados à doença por refluxo gastroesofágico (DRGE), resistente ao tratamento com inibidores da bomba de prótons, onde infiltrado eosinofílico nas biópsias de esôfago era um achado prevalente. O maior conhecimento da doença e o estabelecimento de critérios permitiram aos gastroenterologistas pediátricos e aos patologistas diagnosticar essa patologia.

Então surge a pergunta: por que este repentino aumento de casos?

Segundo Markowitz e Liacouras,³ muitos pacientes que, no passado, apresentavam sintomas de DRGE, não eram submetidos a endoscopia digestiva alta (EDA), e não se realizava biópsia como exame de rotina. Esta prática mudou: atualmente se realiza EDA em mais pacientes com sintomas de DRGE, especialmente quando refratários ao tratamento. A realização de múltiplas biópsias passou a ser rotina (especialmente entre endoscopistas pediátricos), mesmo quando a mucosa esofágica é aparentemente normal.

Em 1982, Winter et al.⁴ correlacionaram a presença de infiltrado eosinofílico nas biópsias esofágicas com anormalidade na depuração ácida do esôfago. Desde então, a presença de infiltrado eosinofílico no esôfago, sem evidência de outro distúrbio gastrointestinal, tem caracterizado uma enfermidade distinta da esofagite secundária a DRGE em crianças.

No entanto, Winter et al.⁴ sugeriram que a presença de refluxo ácido no esôfago distal promove o surgimento de eosinófilos no epitélio esofágico, sendo que uma quantidade pequena de eosinófilos (<5 por campo de grande aumen-

to) poderia estar relacionada a esofagite por DRGE.^{5,6} Existem cada vez mais evidências de que o esôfago é um órgão imunologicamente ativo que, como o cólon, é capaz de recrutar eosinófilos em resposta a vários estímulos, como infecção, lesão cáustica, ácida ou alérgica. Dessa forma, a presença de infiltrado de eosinófilos no esôfago pode estar associado a numerosos distúrbios.

Esta revisão sobre EE em pediatria abordará aspectos etiológicos, epidemiológicos, possíveis mecanismos imunológicos, apresentações clínicas, diagnóstico e tratamento.

DEFINIÇÃO E ETIOLOGIA

O correto diagnóstico de EE está baseado na demonstração histológica de um denso infiltrado eosinofílico na mucosa esofágica, caracterizado por uma contagem maior do que 20 eosinófilos por campo em 40× HPF, independentemente da localização (esôfago médio ou distal).^{2,7}

A etiologia da EE ainda não está totalmente esclarecida. Alguns autores sugerem que alérgenos alimentares participam ativamente no processo inflamatório, já que se observa uma resposta positiva a testes alérgicos cutâneos (*skin patch* – SPT e *skin prick* – APT) com melhora clínica após exclusão destes alimentos da dieta dos pacientes.⁸ Embora muitos trabalhos sugiram que a identificação dos possíveis alérgenos e o tratamento com dieta elementar tenham obtido sucesso, surgem outras possíveis explicações fisiopatológicas. O contraditório dessa associação é que nem sempre é possível a identificação dos antígenos alimentares em alguns pacientes, e a resposta após dieta elementar não tem 100% de sucesso.

O mecanismo inflamatório de resposta, mediado por imunoglobulina E (IgE), foi sugerido para explicar a EE através de observações clínicas. Spergel e colaboradores⁸ demonstraram que pacientes afetados tinham uma sensibilização IgE específica para uma ampla variedade de alimentos, incluindo leite de vaca, soja, chocolate, ovos e amendoim. Nesses pacientes, com evidências clínico-histológicas de EE, obteve-se resolução total com uma dieta de restrição e uma fórmula elementar. Porém, nem todos os pacientes demonstram evidências de sensibilização por IgE, e alguns apresentavam resultados normais aos testes de radioalergosorvente (*radioallergosorbent* – RAST) e APT.

A resposta imunológica de hipersensibilidade tipo IV (mediada por células), também é fortemente sugerida por Liacouras, que a considera ainda mais importante que a resposta tipo I (IgE mediada),⁹ já que neste tipo de hipersensibilidade os sintomas ocorrem horas ou dias após a ingestão do alimento desencadeante. Também antígenos inalados foram relatados como possíveis causas. Fogg et al.¹⁰ relataram o caso de uma paciente de 21 anos com asma e rino-conjuntivite alérgica que se tornou sintomática na estação da primavera onde predominam os alérgenos tipo pólen. No inverno houve total resolução dos sintomas. Esta hipótese também foi corroborada em modelos animais por Mishra e colaboradores.¹¹

EPIDEMIOLOGIA

Existem poucos estudos epidemiológicos e a maioria das publicações são relatos ou séries de casos. Fox e colaboradores estimam que 6,8 % dos pacientes com esofagite têm EE.¹² Uma publicação de Noel sobre um estudo populacional em Ohio baseado em 103 crianças, relata uma incidência anual de 1 caso para cada 10.000 habitantes e uma prevalência de 4.296 para cada 10.000 crianças no período de 2000-2003.¹

No serviço de Gastroenterologia Pediátrica e Terapia Nutricional do Hospital São Lucas da PUCRS durante o ano de 2006, foi diagnosticado em torno de um caso novo por mês. No entanto, mais estudos populacionais precisam ser realizados.

IMUNOLOGIA

A mucosa intestinal tem duas funções bem distintas: absorção dos alimentos e defesa. As células dessa camada estão em constante contato com uma variedade de proteínas ativas, os antígenos. Associados a esses antígenos, microorganismos ou alérgenos ingeridos também podem ativar os mecanismos de defesa da mucosa. Monócitos, eosinófilos e macrófagos estão presentes no tecido gastrointestinal e são mediadores da resposta inflamatória. Outras células envolvidas na resposta inflamatória, como os basófilos e neutrófilos migram da circulação para o sítio da inflamação. Essa constante justaposição celular e a grande diversidade de proteínas antigênicas tornam a mucosa gastrointestinal um local de predisposição para reações de hipersensibilidade. Em 1870 Paul Ehrlich identificou o eosinófilo - nome derivado do Eos, Deus

grego do amanhecer - desde então a função desta célula vem intrigando cada vez mais aos cientistas que reconhecem sua participação em múltiplos processos gastrintestinais. A interleucina (IL)-5 é uma citocina secretada pelos linfócitos que atrai e ativa os eosinófilos e é a principal responsável pela eosinofilia tissular, além das outras interleucinas IL-4, IL-13 e IL-14.^{2,13,14}

Na EE, a resposta alérgica Th2 e a produção de IL-5 são a chave principal para o recrutamento de eosinófilos para a mucosa esofágica. Em ratos carentes de IL-5 ou com bloqueadores dos receptores para IL-5 é observada uma redução significativa dos eosinófilos no trato gastrintestinal. Assim como uma sobre-estimulação de IL-5, produz acúmulo de eosinófilos nos tecidos.¹³ A partir desses mecanismos fisiopatológicos, novas linhas de tratamento estão sendo investigadas para esses pacientes.

CLÍNICA

Tudo indica que a EE em crianças afeta mais o sexo masculino a partir da idade escolar, embora também haja relato de casos em crianças menores. É também importante considerar que a EE está frequentemente associada a outras doenças alérgicas como: asma, dermatite atópica, rinite, assim como a uma eosinofilia periférica e antecedentes familiares de atopia. Os sintomas típicos incluem: vômitos, dor epigástrica, regurgitações e recusa alimentar. Os pacientes geralmente apresentam disfagia, que pode ou não ser acompanhada por anormalidades morfológicas no esôfago. As estenoses têm sido as mais consistentemente observadas. Outros achados incluem anéis de mucosa ou também anel de Schatzki.¹⁵ Também é observado distúrbio de motilidade esofágica, o que pode sugerir envolvimento das camadas musculares do esôfago.

A obstrução esofágica súbita a sólidos tanto em adultos como em pediatria tem sido relatada em vários artigos. Ming Cheung et al.¹⁶ revisaram 42 crianças admitidas para investigar disfagia sem causa primária evidente. Foram avaliadas utilizando parâmetros clínicos, endoscópicos, manométricos e de pHmetria. Encontraram 21 crianças com EE (idade média 10,1 ± 4,0 anos), sendo que nas demais a biópsia mostrou menos de 5 eosinófilos por HPF. Os resultados dos estudos de pHmetria e manometria foram similares no grupo que tinha EE e nos restantes. Os pacientes com EE eram mais frequentemente

do sexo masculino ($p \leq 0,01$), com história prévia de alergia ($p \leq 0,001$) e apresentavam mais freqüentemente impaction de alimento no esôfago ($p \leq 0,01$).

Embora alterações no estudo de pHmetria não sejam características em EE, poucos estudos foram realizados com este objetivo. Sant'Anna et al.¹⁷ analisaram retrospectivamente 12 casos de EE. Dez deles foram submetidos a exame de pHmetria de 24 h, com aumento significativo de episódios de refluxo alcalino em comparação com 200 controles.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de EE baseia-se na identificação de um infiltrado eosinofílico limitado ao esôfago (tipicamente >20 eosinófilos por HPF). Geralmente esses pacientes apresentam sintomas de DRGE, com pouca resposta aos inibidores de bomba de prótons e com estudo de pHmetria normal. O único método acurado de diagnóstico de EE é a endoscopia digestiva alta com biópsias. Embora relatos tenham comentado sobre aspectos específicos na endoscopia, mais de 34% das crianças com EE têm um esôfago com aspecto normal.¹⁸ É essencial obter biópsias de esôfago proximal e distal sempre que houver suspeita de EE, já que a inflamação esofágica pode ser encontrada difusamente, embora mantendo regiões saudias. Portanto, devem ser obtidas múltiplas biópsias (duas distais e duas proximais).¹⁹ Achados histológicos adicionais no esôfago de pacientes com EE incluem alongamento das papilas vasculares, hiperplasia da zona basal e infiltrado eosinofílico da lâmina própria e da muscular da mucosa (Figura 1).²

Embora no estudo endoscópico seja relatada uma ampla variedade de manifestações, a mais característica é um "esôfago corrugado" ou "anéis concêntricos de mucosa" (Figura 2) assim como estenoses longitudinais do diâmetro interno. Exsudatos aderentes esbranquiçados com perda do padrão vascular normal do esôfago podem indicar áreas de infiltração eosinofílica. Linhas verticais no esôfago e uma mucosa friável chamada de "mucosa tipo papel crepe" também são sugestivas de EE.

Alterações laboratoriais têm sido amplamente relatadas na EE, embora sua sensibilidade e especificidade sejam ainda desconhecidas. A eosinofilia periférica varia de 5-50% em diferentes populações estudadas. O aumento sérico da IgE total, SPT e RAST positivos podem ser encontrados em 40-73% dos pacientes.^{2,8}

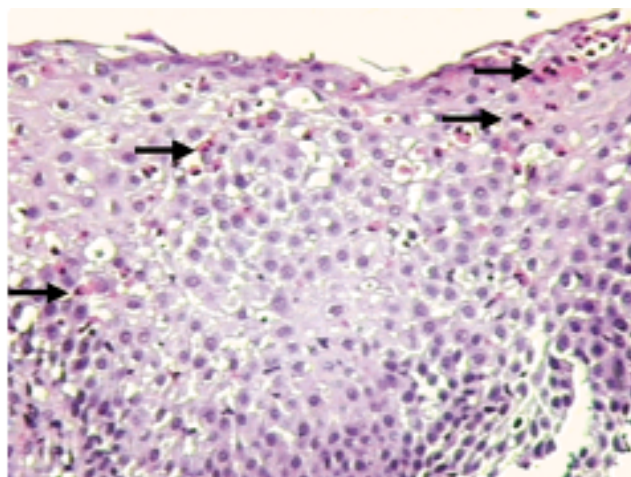


Figura 1 - Corte histológico mostrando eosinófilos no epitélio esofágico (setas).

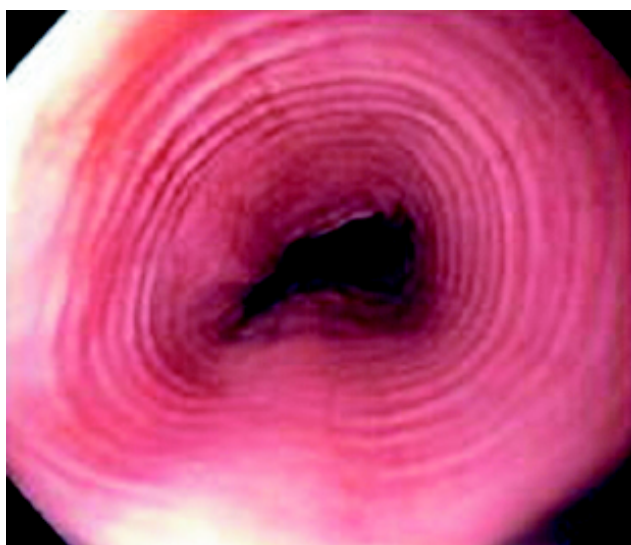


Figura 2 - Imagem endoscópica do esôfago, mostrando anéis concêntricos da mucosa na esofagite eosinofílica.

TRATAMENTO

Não existe ainda nenhum consenso sobre o tratamento ideal para pacientes com EE. Sendo a maioria das publicações constituída por séries de casos, ainda são necessários ensaios clínicos controlados randomizados. Uma revisão da Cochrane publicada em 2004²⁰ sobre tratamento não cirúrgico da EE, não identificou nenhum estudo randomizado e controlado, e os autores não puderam concluir sobre benefícios ou riscos de diferentes tratamentos.

Diversos fatores merecem consideração na hora de decidir a melhor opção para cada paciente. Entre eles podemos citar: idade, impacto dos sintomas na qualidade de vida, comorbidades, efeitos adversos e custos. Dessa for-

ma, o tratamento deve ser individualizado e os pacientes devem ser preferencialmente tratados no seu contexto clínico. Os tratamentos descritos são dietas de eliminação, dietas elementares, corticosteróides tópicos e sistêmicos e dilatação esofágica (Tabela 1).²

Kelly et al.²¹ foram os primeiros a identificar o benefício das dietas elementares no tratamento da EE. Nesse estudo, os 10 pacientes que receberam fórmula à base de aminoácidos se beneficiaram, com completa resolução clínica e histológica. A partir desse trabalho, muitos outros estudos foram publicados com destacado sucesso terapêutico. Markowitz et al.²² estudaram 51 pacientes com EE submetidos a uma dieta elementar, sendo que à exceção de dois, todos os pacientes melhoraram significativamente dos sintomas, em média 8,5 dias após o início do terapêutica, com melhora também do aspecto histológico.

Na maior série publicada até agora, Liacouras e colaboradores relataram recentemente sua experiência de 10 anos, em 381 crianças com diagnóstico de EE. Identificaram um significativo impacto no tratamento de EE com fórmula elementar e dieta de restrição. Para 172 pacientes foi prescrita uma dieta restrita à base de fórmula de aminoácidos, a maioria por sonda nasogástrica, a fim de receber um aporte calórico adequado. Outros 75 pacientes foram colocados em uma dieta de restrição, após utilizar uma combinação dos testes RAST e APT para determinar possíveis alérgenos. Os resultados desse estudo demonstram mais uma vez que o componente inflamatório da EE envolve mecanismos de alergia alimentar.¹⁸

Orenstein e colaboradores documentaram testes positivos (RAST ou APT) em 13 de 19 pacientes com EE. Foi prescrita uma dieta de exclusão para 12 dos 13 pacientes, obtendo uma recuperação clínica total nos 10 pacientes que tiveram uma boa adesão ao tratamento, porém quando descontinuada a dieta recorriam os sintomas, apesar das outras terapias.²³

Alguns centros têm recomendado que os pacientes sejam primeiro avaliados por um alergista que pratica uma combinação de APT e RAST, para identificar possíveis alergias IgE e não-IgE mediadas.¹⁸ Se forem identificados alimentos específicos, estes devem ser removidos da dieta habitual. Sintomas devem ser observados e acompanhados por um período, seguido de endoscopia aproximadamente 2 meses após o início da dieta.

Entretanto, a adesão a uma dieta elementar é difícil, principalmente em pacientes adolescentes, além de seu elevado custo. Essas dificuldades levaram à busca de novas linhas terapêuticas nesta doença. Até o ano 2000 o principal tratamento medicamentoso eram os corticosteróides sistêmicos e tópicos. Nos últimos cinco anos, duas outras medicações surgiram, o cromoglicato de sódio e o antagonista de receptores de leucotrienos, embora faltem mais estudos que demonstrem benefícios com sua utilização. O uso de inibidores da bomba de prótons também é utilizado para tratar a inflamação esofágica, secundária ao refluxo ácido que pode acompanhar a EE.

A maior experiência clínica é com o uso de corticosteróides.²⁴⁻²⁷ O uso de corticosteróides sistêmicos determina um claro impacto na redução dos sintomas e na eosinofilia, como demonstrado em vários trabalhos.^{6,7,28,29} A dose inicial de metilprednisolona preconizada é de 1,5 mg/kg/dia, dividida em duas vezes ao dia, com uma dose máxima de 60 mg. O tratamento geralmente se estende por 4 semanas, com redução gradual da dose e uma posterior avaliação endoscópica.

Um estudo avaliou 20 pacientes com sintomas de DRGE persistentes, eosinofilia esofágica (>15/HPF), e pHmetria normal ou "limítrofe" (índice de refluxo 5,1%).⁶ Esses pacientes foram refratários ao tratamento agressivo com medicação anti-refluxo. Aos 8 dias de tratamento com corticosteróides orais, 19 dos 20 tiveram resolução dos sintomas. Uma biópsia após 4 semanas de tratamento demonstrou uma quase completa resolução do infiltrado eosinofílico: de 34/HPF para 1,5/HPF. Entretanto na descontinuação da corticoterapia, 90% experimentaram novamente os sintomas dentro do primeiro ano. Assim, os efeitos adversos sistêmicos e o retorno dos sintomas após descontinuação do tratamento colocam em dúvida a escolha dos corticosteróides sistêmicos como primeira linha terapêutica.

Resultados com corticosteróides inalados como fluticasona ou budesonide vem sendo apresentados com resultados promissores, tanto em crianças como em adultos.^{30,31} O regime de fluticasona 4 jatos de 220 microgramas duas vezes ao dia durante 8 semanas tem sido utilizado com êxito.^{2,24,25} Um potencial efeito adverso inclui candidíase esofágica. A técnica baseia-se na administração do jato na orofaringe sem o espaçador e engolir logo após, para prover a te-

órica aplicação tópica na mucosa esofágica, não podendo comer ou beber por um período de 30 minutos.

Recentemente dois estudos abertos controlados em pacientes adultos com vários distúrbios hiper-eosinofílicos (incluindo um paciente com EE) evidenciaram efeitos benéficos com o uso de mepolizumab, um anticorpo anti IL-5.^{32,33} Como comentado anteriormente, estudos em modelos animais demonstraram que a indução eosinofílica mediada por IL-5 evidencia-se por aumento de receptores esofágicos a esta citocina. O manejo, a dose e os efeitos colaterais desta medicação em adultos e em crianças precisam de mais estudos (Tabela 1).

TABELA 1 - Opções de tratamento.

Opção de tratamento	Protocolo
Dieta de eliminação	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar o alérgeno dependendo do resultado dos teste alérgicos. - Dieta semi-elementar: eliminando o maior numero de possíveis alimentos suspeitados. - Dieta elementar: fórmula baseada em aminoácidos.
Corticóides sistêmicos	<ul style="list-style-type: none"> - Fluticasona 220 µg quatro jatos, duas vezes por dia, por 6 semanas (sem espaçador). Aplicar na orofaringe, engolir, lavar a boca após, e evitar comidas ou líquidos até 30 minutos da aplicação). - Metilprednisolona 1,5 mg /kg/dia (ou prednisona) por 4-6 semanas.
Montelukast	- Dose inicial 10 mg/dia
Mepolizumab	- Em estudo.

Quando ocorre estenose esofágica, a dilatação esofágica com balão ou com velas é uma prática estabelecida. É um procedimento que precisa de muita precaução, dada a friabilidade da mucosa na EE, podendo resultar em lacerações ou perfurações do esôfago.

CONCLUSÕES

Esofagite eosinofílica é uma inflamação com infiltrado de eosinófilos, que ocorre de forma isolada no esôfago, onde os sintomas, usualmente, são confundidos com os da doença por refluxo gastroesofágico. A incidência desta doença vem aumentando nos últimos anos, sendo diagnosticada através da endoscopia digestiva alta e biópsias. Esta nova doença inflamatória do século XXI certamente é um interessante desafio. Sua complexidade está começando a ser reconheci-

da, tendo implicações imunológicas, alérgicas e gastroenterológicas e estimulando diversas especialidades a colaborar no seu estudo. A identificação da fisiopatologia da EE, assim como sua história natural, precisam ser mais detalhadas, e o tratamento definido com ensaios clínicos controlados. Muitas perguntas surgem, mas as respostas virão na medida em que gastroenterologistas, alergistas e patologistas trabalharem de forma integrada.

REFERÊNCIAS

1. Noel RJ, Putman PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med.* 2004;351:940-1.
2. Yan B, Shaffer E. Eosinophilic esophagitis: a newly established cause of dysphagia. *World J Gastroenterol.* 2006;12:2328-34.
3. Markowitz JE, Liacouras CA. Ten years of eosinophilic oesophagitis: small steps or giant leaps? *Dig Liver Dis.* 2006;38:251-3.
4. Winter HS, Madara JL, Stafford RJ, et al. Intraepithelial eosinophilis: a new diagnostic criterion for reflux esophagitis. *Gastroenterology.* 1982;83:818-23.
5. Walsh SV, Antonioli DA, Goldman H, et al. Allergic esophagitis in children: a clinicopathological entity. *Am J Surg Pathol.* 1999;23:390-6.
6. Liacouras CA, Wenner W, Brown K, et al. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;26:380-5.
7. Furuta GT, Straumann A. Review article: the pathogenesis and management of eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:173-82.
8. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005; 95:336-43.
9. Liacouras CA. Eosinophilic esophagitis in children and adult. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37:s26-s28.
10. Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:796-7.
11. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, et al. An etiologic role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest.* 2001;107:83-90.
12. Fox VL, Nurko S, Furuta GT. Eosinophilic esophagitic: it's not just a kid's stuff. *Gastrointest Endosc.* 2002; 56:260-70.
13. Rothenberg ME, Mishra A, Brandt EB, et al. Gastrointestinal eosinophils. *Immunol Rev.* 2001;179:139-55.
14. Sanderson CJ. Interleukin-5, eosinophils, and disease. *Blood.* 1992;79:3101-9.
15. Nurko S, Teitelbaum J, Husain K, et al. Association of Schatzki Ring with eosinophilic esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38:436-41.
16. Ming Cheung K, Oliver M, et al. Esophageal eosinophilia in children with dysphagia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37:498-503.
17. Sant' Ana A, Rolland S, Fournet J, et al. Eosinophilic esophagitis in children: symptoms, histology, and pH probe result. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:373-7.

18. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol.* 2000;3:1198-206.
19. Liacouras C. Eosinophilic esophagitis: treatment in 2005. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006;22:147-52.
20. Kukuruzovic RH, Elliott EE, O'Loughlin EV, et al. Non-surgical intervention for eosinophilic esophagitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD004965.
21. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, et al. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology.* 1995;109:1503-12.
22. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescent. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:777-82.
23. Orenstein SR, Shalaby TM, Di Lorenzo C, et al. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1422-30.
24. Faubion W, Perrault J, Burgart L, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;27:90-3.
25. Teitelbaum J, Fox V, Twarog F, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology.* 2002;122:1216-25.
26. De Angelis P, Markowitz JE, Torroni F, et al. Paediatric eosinophilic oesophagitis: towards early diagnosis and best treatment. *Dig Liver Dis.* 2006;38:245-51.
27. Chegade M, Magid M, Mofidi S, et al. Allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing enteropathy: intestinal pathology, clinical course, and long-term follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;52:516-21.
28. Esposito S, Marinello D, Paracchini R, et al. Long-term follow up of symptom Peripheral eosinophil count in seven children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38:452-6.
29. Almeida I R, Fagundes Neto U. Gastroenterite eosinofílica. *J Ped Gastroenterol, Nutr Liver Dis.* [periódico eletrônico] 2004 jun [citado 2007 jul 9];8(2):[7 p.]. Disponível em: <http://www.e-gastroped.com.br/jun04/gastroenterite.htm>:
30. Remedios M, Campbell C, Jones DM, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:3-12.
31. Arora AS, Perrault J, Smyrk TC. Topical corticosteroid treatment of dysphagia due to eosinophilic esophagitis in adults. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:830-5.
32. Garrett JK, Jameson SC, Thomson B, et al. Anti-interleukin-5(mepolizumab) therapy for hyper eosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:115-9.
33. Plotz SG, Simon HU, Darson U, et al. Use of an anti-interleukin-5 antibody in the hypereosinophilic syndrome with eosinophilic dermatitis. *N Engl J Med.* 2003;349:2334-9.

Endereço para correspondência:

MATIAS EPIFANIO
Serviço de Pediatria - Hospital São Lucas da PUCRS
Av. Ipiranga, 6690 - 5º andar
CEP 90160-000, Porto Alegre, RS, Brasil
Fone: (51) 3320-3000
E-mail: mepifanio@hotmail.com