

L'esofagite eosinofila: quando deglutire diventa difficile

Paola Fernicola¹, Roberta Barbato², Enrico Valletta¹

¹UO di Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì

²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna

L'esofagite eosinofila (EoE) è una patologia che sta riscuotendo crescente interesse in ambito pediatrico. La sintomatologia d'esordio può essere sfumata e determinare un ritardo diagnostico fino al pieno manifestarsi di una grave e acuta disfagia. I quadri endoscopico e istologico, a quel punto, possono essere molto significativi. Prendendo le mosse da due casi che abbiamo osservato, ripercorriamo brevemente alcuni elementi fondamentali della diagnosi e del trattamento dell'EoE.

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a pathology that is enjoying increasing interest in the pediatric field. The onset symptom may be vague and a diagnostic delay until the full manifestation of severe and acute dysphagia may occur. The endoscopic and histological pictures, at that point, can be very significant. Starting from two cases we have observed, we retrace some fundamental elements of the diagnosis and treatment of EoE.

La letteratura pediatrica ha iniziato a prendere confidenza con l'esofagite eosinofila (EoE) solo alla fine degli anni Novanta, distinguendola progressivamente dall'eosinofilia ripetutamente riscontrata – e ritenuta importante criterio diagnostico – nei pazienti affetti da esofagite secondaria a reflusso gastroesofageo (RGE). Da allora l'EoE si è affermata come patologia pediatrica ben riconoscibile per le sue caratteristiche cliniche e istologiche, pur mantenendo una certa contiguità diagnostico-terapeutica con la malattia esofagea da reflusso (MRGE) [1-2]. L'EoE è patologia i cui meccanismi immunomediati, infiammatori e di sensibilizzazione allergica sono, a tutt'oggi, non completamente conosciuti ma che può manifestarsi, già in adolescenza, con quadri clinici ed endoscopici anche impegnativi, come vedremo nei due casi descritti di seguito.

Il caso di Daniele

Daniele è un ragazzo di 16 anni che vediamo in pronto soccorso con disfagia sia per i liquidi sia per i solidi e sensazione di blocco del bolo alimentare in esofago insorta durante il pasto (pollo) e migliorata con autoinduzione del vomito. Persistono, tuttavia, disfagia e scialorrea. Quattro anni addietro, Daniele aveva sperimentato un episodio di disfagia, con sensazione di bolo, vomito e scialorrea, anche in quel caso a risoluzione spontanea. In seguito, si protraeva una sfumata e incostante dispepsia senza apparenti ripercussioni sull'alimentazione. Nella storia clinica emerge un episodio di nefrite acuta e, al momento del ricovero, il ragazzo era in trattamento con isotretinoina.

Si procede alla valutazione ORL con fibroscopia, che mostra efficace deglutizione ma rigurgito dopo pochi secondi. L'esofagoscopia

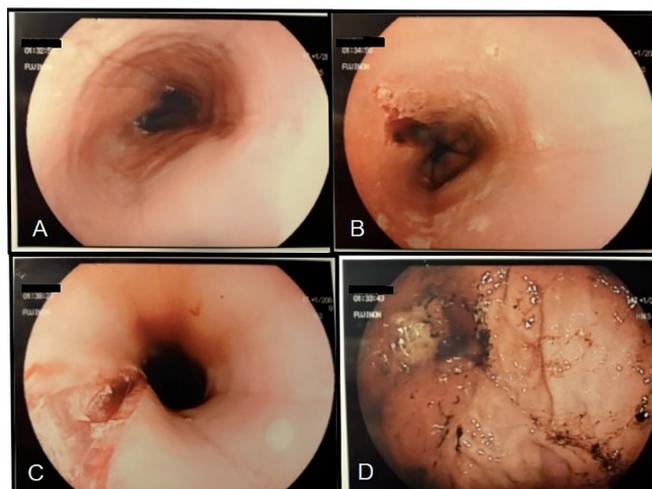


Figura 1. Anelli circonfenziali (A), lacerazione della mucosa (B,C) e multiple erosioni a fondo fibrinoso (D).

fagogastroduodenoscopia (EGDS) evidenzia una lacerazione della mucosa esofagea di 4 cm (si applicano clips di sutura) e anelli circonfenziali con multiple erosioni a fondo fibrinoso [Figura 1]. Una TAC del mediastino conferma l'assenza di perforazione esofagea. Si pone in trattamento con inibitore di pompa protonica (PPI) e antibiotico per via endovenosa. Gli esami ematici, inclusa la sierologia per celiachia risultano nella norma, mentre sono positivi i RAST per latte, grano, soia, pesca, arachidi e noccioline. L'esame istologico delle biopsie esofagee conferma un quadro di EoE con un numero di eosinofili > 30 cell. × HPF. Si dimette in terapia con PPI, budesonide viscosa e eliminazione dalla dieta di frutta secca, pesca e soia (compreso il farmaco in atto al momento del ricovero in quanto contenente soia).

Nelle settimane successive, Daniele è sempre stato bene. L'EGDS eseguita dopo circa 3 mesi, fa vedere minimi esiti di granulazione in corrispondenza di una clip e una mucosa circostante lievemente pallida; per il resto, la mucosa esofagea appare regolare e all'esame istologico non c'è più traccia di infiltrato eosinofilo. Si prosegue la terapia con budesonide viscosa a dosaggio ridotto e la dieta di esclusione.

La presentazione clinica è quanto mai tipica: improvvisa sensazione di impatto del bolo alimentare con necessità di vomitare nel tentativo di liberare il lume esofageo. Spesso, nella storia, si ritrovano episodi analoghi, magari di minore entità, che si sono risolti facilitando la progressione del bolo con l'assunzione di abbondanti liquidi. Resta, peraltro, la sensazione di difficoltà nel gestire la deglutizione dei cibi più compatti (la carne, il pollo soprattutto) alla quale si fa un po' alla volta l'abitudine sottovalutando il sintomo fino all'evento più eclatante. La grande friabilità della mucosa esofagea infiammata ha portato, in questo caso, a una significativa lacerazione della parete che le moderne tecniche endoscopiche sono state in grado di risolvere scongiurando il rischio di una mediastinite. Considerando la modalità di presentazione, abbiamo preferito intervenire subito su più fronti con il trattamento antiacido, quello antiinfiammatorio locale e con l'eliminazione selettiva di alcuni alimenti. Il risultato, a breve termine, è stato buono, ma sappiamo che la sospensione della terapia può portare spesso alla recidiva e abbiamo quindi deciso di proseguire il trattamento e il follow-up.

Il caso di Marco

Il ragazzo, 14 anni, viene in pronto soccorso per la comparsa, subito dopo il pasto, di difficoltà alla deglutizione, conati di vomito, sensazione di corpo estraneo retrosternale e scialorrea. In passato ci sono stati altri episodi analoghi risoltisi,

ugualmente, con vomito e saltuaria sensazione di piroso retrosternale come da RGE. Marco ha la celiachia e segue correttamente la dieta da diversi anni. In PS esegue fibrolaringoscopia e, successivamente, un'EGDS che evidenzia residui alimentari in esofago e una lacerazione longitudinale della mucosa di 4-5 cm con gemizio ematico [Figura 2]. A valle di questa lesione ci sono ulteriori multiple erosioni di estensione e profondità limitate e alcune erosioni si rilevano anche in antro gastrico. Nel corso dell'EGDS non vengono prelevate biopsie.

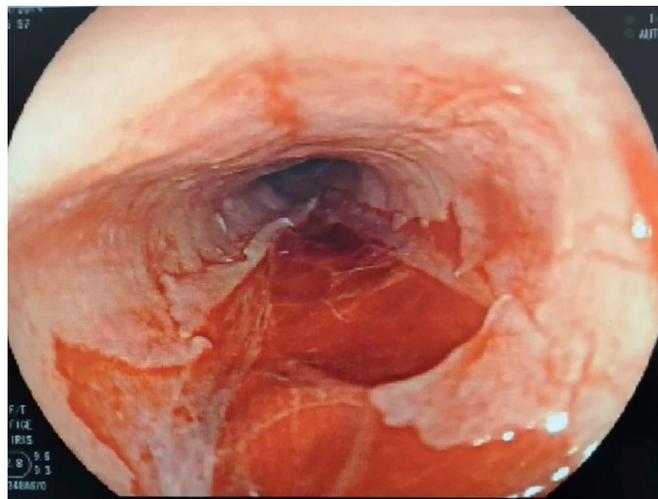


Figura 2. Lacerazione della mucosa esofagea.

Durante la degenza, inizia terapia con PPI e antibiotico ed è dimesso in terapia con PPI. Dopo circa 8 settimane, Rx del tubo digerente con contrasto ed EGDS sono entrambe nella norma. L'esame istologico delle biopsie esofagee dà evidenza di un'esofagite cronica con presenza di eosinofili intraepiteliali (> 15 cell. × HPF) maggiormente rappresentati in sede distale e prossimale: quadro morfologico che, analogamente alla presentazione clinica, è compatibile con la diagnosi di EoE. Viene pertanto reimpostato il trattamento con PPI, fluticasone propionato per os e dieta priva di latte e derivati (RAST positivo per proteine del latte). Dopo circa un anno, durante il quale Marco era rimasto in sostanziale benessere, è stato reintrodotta gradualmente il latte, con buona tolleranza, pur mantenendo invariata la terapia farmacologica fino al 16° mese dalla presentazione. Una nuova EGDS di controllo, eseguita in benessere clinico, risultava macroscopicamente nella norma, ma con persistenza di segni istologici di esofagite cronica con acantosi ed eosinofili intraepiteliali in numero > 20 cell. × HPF. A questo punto si sospendeva il PPI e si introduceva in terapia la budesonide viscosa, ma il paziente interrompeva il follow-up.

Anche in questo caso, l'impatto alimentare acuto ha suggerito l'ipotesi diagnostica, anche se i sintomi, probabilmente, erano presenti da un po' di tempo. Talora, il bolo fermo in esofago è chiaramente visibile sia all'Rx con contrasto che all'inevitabile EGDS (Figura 3, osservazione personale). La lacerazione della mucosa era superficiale ma estesa e, verosimilmente per prudenza, le biopsie non sono state eseguite in questa prima fase. L'approccio iniziale – con il solo PPI per 8 settimane – ha mostrato una buona risoluzione della lesione, ma ha confermato il sospetto di EoE e il trattamento è stato adeguato di conseguenza. Il follow-up è stato lungo e con buon risultato clinico. Nonostante questo l'ulteriore EGDS mostrava ancora un significativo infiltrato eosinofilo; la proposta, a questo punto, di proseguire il trattamento con la budesonide viscosa è stata probabilmente giudicata troppo impegnativa, a fronte del perdurante benessere clinico, e il follow-up si è interrotto.

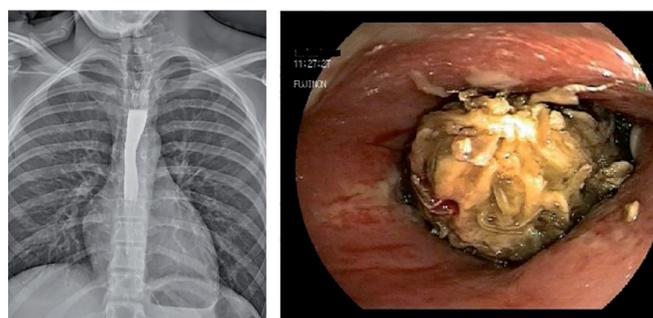


Figura 3. RX esofago con contrasto e EGDS in un caso di EoE con impatto del bolo alimentare (osservazione personale).

L'esofagite eosinofila, in breve

L'EoE è una patologia infiammatoria immunomediata a decorso cronico-recidivante che si caratterizza, clinicamente, con sintomi correlati ad alterazione della funzione e della motilità esofagee e, istologicamente, con infiammazione mediata da infiltrazione eosinofila della mucosa dell'esofago [3]. È una delle più frequenti patologie esofagee, la maggior causa di esofagite cronica dopo la malattia da RGE e la causa più frequente di disfagia e ostruzione da bolo alimentare (food impaction) nei bambini e nei giovani adulti [4]. L'EoE è più rappresentata nei soggetti di sesso maschile e nei pazienti con diatesi allergica [5]. Importanti elementi diagnostici sono:

- i sintomi di disfunzione esofagea;
- la presenza di eosinofilia esofagea > 15 eosinofili per campo al microscopio ad alta risoluzione (HPF) in almeno 1 campione biotico;
- l'esclusione di altre cause di eosinofilia esofagea (soprattutto eosinofilie esofagee responsive ai PPI);
- la risposta al trattamento (terapia nutrizionale/trattamento farmacologico).

La presentazione clinica

La sintomatologia non sempre è suggestiva e varia considerevolmente con l'età. I più piccoli presentano spesso sintomi specifici che comportano difficoltà ad alimentarsi (vomito, rigurgito e rifiuto della alimentazione) e possono condurre a ritardo o arresto della crescita. Nei bambini più grandi sono possibili vomito e dolore addominale o retrosternale. Nell'adolescente, sono più frequenti sintomi che possono anche suggerire una MRGE sottostante: piroso (30-60%), disfagia (60-100%), dolore toracico e sensazione di bolo alimentare con impatto dell'alimento in esofago (oltre il 25% dei casi) [6-8]. Come abbiamo visto, il riconoscimento della malattia può avvenire anche dopo diversi mesi nei quali la sintomatologia era stata in qualche modo tollerata. Molti pazienti adottano, inconsciamente, meccanismi compensatori che permettono loro di minimizzare gli effetti dell'alterata motilità esofagea: si alimentano lentamente, masticano molto a lungo, lubrificano il bolo bevendo abbondantemente dopo ogni boccone, deglutiscono ripetutamente per facilitare il progredire del cibo e, soprattutto, evitano gli alimenti che avvertono come più difficili da deglutire. È spesso presente un'eosinofilia periferica > 700 cell/mm³ o sono dosabili anticorpi IgE specifici per alcuni alimenti, suggerendo così una possibile origine allergica dell'esofagite [9].

L'endoscopia

Anelli esofagei, restringimenti, stenosi o segni di infiammazione cronica con rimodellamento tissutale e aspetto a esofago "trachealizzato" sono i reperti endoscopici più frequenti nell'adulto. Nel bambino prevalgono quadri infiammatori con una mucosa esofagea pallida e edematosa, aree di essudato biancastro, solchi lineari e, come nei nostri due casi, l'evidente tendenza della mucosa a lacerarsi al passaggio del bolo alimentare compatto o dello stesso endoscopio [10]. D'altra parte, un esofago

privo di lesioni macroscopiche non esclude la diagnosi di EoE e il 16-24% dei pazienti presenta, in realtà, un'endoscopia sostanzialmente normale [11]. Lo score EREFS (Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Score) considera 5 aspetti principali della mucosa – edema, anelli, essudato, solchi e stenosi – e consente di dare uniformità alla descrizione dei reperti facilitando la diagnosi differenziale tra EoE e altre patologie esofagee [12]. Per una diagnosi corretta, sono necessarie 2-4 biopsie, sia a livello dell'esofago distale che prossimale, a prescindere dall'aspetto macroscopico (la distribuzione dell'ipereosinofilia esofagea può essere discontinua o a carta geografica). I principali riscontri istologici sono una rilevante (> 15 cell. × HPF) eosinofilia della mucosa che può essere anche panesofagea, con iperplasia della zona basale, fibrosi della lamina propria e, talvolta, microascessi [13].

La relazione tra MRGE ed EoE resta controversa: le due patologie potrebbero semplicemente sovrapporsi, l'EoE potrebbe favorire la MRGE per una inadeguata peristalsi esofagea o la MRGE potrebbe concorrere alla patogenesi dell'EoE erodendo l'epitelio e aumentando il rischio di sensibilizzazione alimentare. In sintesi, distinguere tra MRGE e EoE in base ai sintomi clinici è tutt'altro che facile e non sempre le indagini pH-impedenzometriche valgono a discriminare le due patologie [3]. Oltre a questo, l'esofagite eosinofila responsiva a inibitori di pompa protonica (PPI-responsive eosinophilic esophagitis) è tipica di un sottogruppo distinto di pazienti che presenta caratteristiche cliniche e istologiche suggestive di EoE ma che ha, al contempo, una risposta clinica e una regressione completa dell'infiltrato eosinofilo esofageo in trattamento con PPI, pur in assenza di evidenze clinico-strumentali di una MRGE [14-15].

Il trattamento

La terapia si avvale dell'utilizzo dei farmaci (PPI, corticosteroidi sistemici e topici), delle diete di eliminazione e, se necessario, di interventi di dilatazione esofagea per risolvere restringimenti del lume e stenosi. Tra il 33% e il 74% dei pazienti (adulti e bambini) rispondono favorevolmente ai PPI, anche se l'efficacia a lungo termine non è stata ancora ben definita. I PPI consentono un miglioramento dei sintomi nel 60% dei casi, portando alla remissione nella metà dei pazienti [16]. La gran parte dei soggetti in età pediatrica si mantiene in remissione clinica e istologica durante un anno di terapia, ma tende a recidivare dal punto di vista dei sintomi e del danno istologico alla sospensione del farmaco [17-18].

I corticosteroidi (CS), sistemici o topici, sono in grado di migliorare il quadro clinico e istologico. I CS sistemici sono riservati ai pazienti che richiedono una risposta terapeutica immediata per sintomatologia acuta (impatto alimentare, disidratazione, perdita di peso) o arresto della crescita. Il rischio di effetti collaterali, soprattutto per trattamenti prolungati, ha portato all'impiego off label di preparazioni di corticosteroidi topici; tra questi, solo il fluticasone propionato (FP) per os (deglutito, non inalato) e la budesonide viscosa orale (BVO) hanno dimostrato un significativo beneficio terapeutico. Per il FP deglutito, le dosi iniziali vanno da 88 a 440 mcg per 2-4 volte al giorno nei bambini e da 440 a 880 mcg per 2 volte al giorno negli adolescenti. La dose di FP deve essere erogata nella cavità orale e non inalata, evitando di mangiare, bere o sciacquarsi la bocca nei 30 minuti successivi [19]. Per la BVO (non in commercio in Italia e preparata come galenico), la dose iniziale è 0,5 mg/die (max 4 mg) nei pazienti < 10 anni e 2 mg/die (diviso in 2 dosi) (max 4 mg) nei pazienti > 10 anni. Anche in questo caso bisogna evitare di mangiare e bere per 30-60 minuti dopo l'assunzione [6,9,12-13,19,21]. L'efficacia dei CS topici deve essere verificata endoscopicamente dopo 8-12 settimane e il trattamento può proseguire per almeno 1-2 anni o anche indefinitamente se ritenuto efficace. I possibili effetti collaterali sono quelli tipici dei CS somministrati per lunghi periodi di tempo

e la dose andrebbe individualizzata e mantenuta al più basso livello efficace possibile. L'eventuale candidosi esofagea risponde bene al trattamento e rara è l'esofagite erpetica.

In associazione al trattamento con CS topici può essere avviata, per 4-12 settimane, una dieta di eliminazione. Un terzo dei bambini affetti da EoE risponde bene all'eliminazione di 1 alimento, mentre il 25% ha multiple allergie che richiedono l'esclusione di almeno 4 alimenti. Il latte vaccino è l'alimento più comunemente identificato, seguito da frumento, soia e uova. Prick e patch test sono scarsamente attendibili perché gravati da una quota rilevante di falsi positivi e negativi rispetto al loro ruolo causale nella EoE.

Tre sono i possibili approcci dietetici: la dieta elementare (formule aminoacidiche, carboidrati e trigliceridi a catena media e rimozione completa degli allergeni alimentari dalla dieta); l'eliminazione empirica dei sei alimenti più sospetti (latte vaccino, uovo, pesce/frutti di mare, soia, frumento, frutta secca); l'eliminazione guidata dalla positività dei test allergometrici o dalla storia del paziente. La dieta elementare per 4 settimane dà una remissione istologica migliore ma l'uso è limitato dal costo e dalla scarsa palatabilità. È un'opzione da considerare nei bambini con multiple allergie alimentari, arresto di crescita e patologia esofagea grave. La dieta empirica con l'eliminazione dei sei alimenti per 8-12 settimane appare come la strategia più ragionevole. Infine, la dieta guidata dai prick per 8-12 settimane è quella che dà una minore previsione di efficacia a fronte di una migliore tolleranza a lungo termine. Ottenuta la remissione, gli alimenti possono essere reintrodotti gradualmente sorvegliando l'eventuale ricomparsa dei sintomi. Non ci sono specifiche linee guida circa la reintroduzione; si tende a riproporre prima i meno allergizzanti e a eliminare definitivamente quelli che risultassero ripetutamente implicati nella sintomatologia.

Infine, i restringimenti o le stenosi esofagee possono essere trattate in acuto con dilatazioni endoscopiche. Si tratta di una procedura che necessita di adeguata esperienza, e che determina significativo dolore post-procedurale nel 74% dei pazienti [22]. Il rischio di perforazione è circa 0,3%, analogo a quello delle procedure su soggetti non affetti da EoE [23].

Conclusioni

I casi che abbiamo presentato ci hanno permesso di ripercorrere le principali tappe del percorso diagnostico-terapeutico di una EoE: i sintomi prevalenti, i quadri endoscopici più impegnativi, i criteri istologici utili alla diagnosi e le opzioni terapeutiche oggi disponibili. Molto c'è ancora da conoscere su un'entità clinica che ha una storia pediatrica relativamente recente. Sviluppi importanti sono attesi in molti passaggi di questo percorso: dall'identificazione di marker genetici che sostengano il sospetto diagnostico e siano di supporto nell'identificare i non-responders al trattamento farmacologico [24-25], all'impiego di mezzi diagnostici meno invasivi o di indicatori sierologici che riducano il ripetuto ricorso alle classiche manovre endoscopiche in sedazione [26-31], allo studio di nuove formulazioni di corticosteroidi topici [32], fino all'impiego di anticorpi monoclonali anti IL-5, IL-13 e anti IL-4 per i quali si sta cercando di individuare un più preciso ruolo nel trattamento dell'EoE [33-38].

Ringraziamenti

Siamo grati al Dott. Carlo Fabbri e ai colleghi dell'UOC di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva di Forlì-Cesena per il loro prezioso supporto nella diagnosi e nella documentazione endoscopica dei nostri pazienti. ■

La bibliografia di questo articolo è consultabile online

Bibliografia

1. Liacouras CA, Markowitz JE. Eosinophilic esophagitis: A subset of eosinophilic gastroenteritis. *Curr Gastroenterol Rep* 1999;1:253-8.
2. Barni S, Arasi S, Mastroianni C et al. Pediatric eosinophilic esophagitis: a review for the clinician. *Ital J Pediatr* 2021;47:230.
3. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:107-18.
4. De Angelis P. Esofagite eosinofila, raccomandazioni e linee guida da tenere in considerazione nella gestione di una importante malattia infiammatoria cronica. *Area Ped* 2018;19:139.
5. Dalby K, Nielsen RG, Kruse-Andersen S et al. Eosinophilic oesophagitis in infants and children in the region of southern Denmark: a prospective study of prevalence and clinical presentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:280-2.
6. Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ et al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1305-13; quiz 1261.
7. Dellon ES, Aderoju A, Woosley JT et al. Variability in diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2300-13.
8. Sperry SL, Crockett SD, Miller CB et al. Esophageal foreign-body impactions: epidemiology, time trends, and the impact of the increasing prevalence of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2011;74:985-91.
9. Erwin EA, James HR, Gutekunst HM et al. Serum IgE measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:496-502.
10. Lee J, Huprich J, Kujath C et al. Esophageal diameter is decreased in some patients with eosinophilic esophagitis and might increase with topical corticosteroid therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:481-6.
11. Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N et al. Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:716-21.
12. Wechsler JB, Bolton SM, Amsden K et al. Eosinophilic Esophagitis Reference Score Accurately Identifies Disease Activity and Treatment Effects in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1056-63.
13. DeBrosse CW, Collins MH et al. Identification, epidemiology, and chronicity of pediatric esophageal eosinophilia, 1982-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:112-9.
14. van Rhijn BD, Weijenborg PW, Verheij J et al. Proton pump inhibitors partially restore mucosal integrity in patients with proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia but not eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1815-23.e2.
15. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017;5:335-58.
16. Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:13-22.e1.
17. Sayej WN, Patel R, Baker RD et al. Treatment with high-dose proton pump inhibitors helps distinguish eosinophilic esophagitis from noneosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:393-9.
18. Dranove JE, Horn DS, Davis MA et al. Predictors of response to proton pump inhibitor therapy among children with significant esophageal eosinophilia. *J Pediatr* 2009;154:96-100.
19. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133:1342-63.
20. Murali AR, Gupta A, Attar BM et al. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:1111-9.
21. Gupta SK, Vitanza JM, Collins MH. Efficacy and safety of oral budesonide suspension in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:66-76.e3.
22. Schoepfer AM, Gonsalves N, Bussmann C et al. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1062-70.
23. Standards of Practice Committee, Egan JV, Baron TH, Adler DG et al. Esophageal dilation. *Gastrointest Endosc* 2006;63:755-60.
24. Wen T, Stucke EM, Grotjan TM et al. Molecular diagnosis of eosinophilic esophagitis by gene expression profiling. *Gastroenterology* 2013;145:1289-99.
25. Butz BK, Wen T, Gleich GJ et al. Efficacy, dose reduction, and resistance to high-dose fluticasone in patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2014;147:324-33.e5.
26. Tabatabaei N, Kang D, Wu T et al. Tethered confocal endomicroscopy capsule for diagnosis and monitoring of eosinophilic esophagitis. *Biomed Opt Express* 2013;5:197-207.
27. Friedlander JA, DeBoer EM, Soden JS et al. Unsedated transnasal esophagoscopy for monitoring therapy in pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2016;83:299-306.e1.
28. Katzka DA, Smyrk TC, Alexander JA et al. Accuracy and Safety of the Cytosponge for Assessing Histologic Activity in Eosinophilic Esophagitis: A Two-Center Study. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1538-44. Erratum in: *Am J Gastroenterol*. 2017 Dec 19.
29. Furuta GT, Kagalwalla AF, Lee JJ et al. The oesophageal string test: a novel, minimally invasive method measures mucosal inflammation in eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2013;62:1395-405.
30. Dellon ES, Rusin S, Gebhart JH et al. Utility of a Noninvasive Serum Biomarker Panel for Diagnosis and Monitoring of Eosinophilic Esophagitis: A Prospective Study. *Am J Gastroenterol* 2015;11:821-7.
31. Wright BL, Ochkur SI, Olson NS et al. Normalized serum eosinophil peroxidase levels are inversely correlated with esophageal eosinophilia in eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus* 2018;31:dox139.
32. Miehle S, Hruz P, Vieth M et al. A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2016;65:390-9.
33. Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:456-63, 463.e1-3.
34. Straumann A, Conus S, Grzonka P et al. Anti-interleukin-5

antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut* 2010;59:21-30.

35. Assa'ad AH, Gupta SK, Collins MH et al. An antibody against IL-5 reduces numbers of esophageal intraepithelial eosinophils in children with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2011;141:1593-604.

36. Hirano I, Collins MH, Assouline-Dayana Y, et al. RPC4046, a Monoclonal Antibody Against IL13, Reduces Histologic and Endoscopic Activity in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2019 Feb;156(3):592-603.e10.

37. Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, et al. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Feb;135(2):500-7.

38. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, et al. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(1):111-122.e10.