

ŒSOPHAGITE A EOSINOPHILE

EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS

H.GDOURA^{1,2,*}; M. BOUDABOUS^{1,2}; S. MASSANOU^{1,2}; M. MOALLA^{1,2}; L. MNIF^{1,2} ;
A. AMOURI^{1,2}; L. CHTOUROU^{1,2} ET N. TAHRI^{1,2}

1 : Service d'hépatogastroentérologie, CHU Hédi Chaker, Sfax- Tunisie

2 : Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

*E-mail de l'auteur correspondant : hela.gdoura1986@gmail.com

Résumé

L'œsophagite à éosinophile correspond à une inflammation chronique de l'œsophage avec une infiltration par les polynucléaires éosinophiles (PNE). Elle s'associe fréquemment à un asthme ou une rhinite allergique. Elle est de plus en plus fréquente. Le maître symptôme est la dysphagie. Les impactions alimentaires sont fréquentes pouvant précéder le diagnostic de plusieurs années. Le diagnostic est évoqué devant un aspect pseudo trachéal de l'œsophage ou des piquetés blanchâtres et confirmé par l'histologie en montrant un infiltrat à PNE >60/mm³. Le traitement repose sur les inhibiteurs de la pompe à proton, l'éviction alimentaire et les corticoïdes par voie locale. Le risque de récurrence est important après arrêt du traitement d'où la nécessité d'un traitement d'entretien. Le traitement endoscopique est réservé aux sténoses.

Mots - clés : Hypersensibilité alimentaire ; Dysphagie ; Polynucléaire éosinophile ; Inhibiteur de la pompe à proton

Abstract

Eosinophilic esophagitis is a chronic inflammation of the esophagus with infiltration by eosinophilic polynuclear. It is frequently associated with asthma or allergic rhinitis. It is becoming more frequent. The main symptom is dysphagia. Food impactions are frequent and can precede the diagnosis by several years. The diagnosis is evoked in front of a pseudo tracheal aspect of the esophagus or whitish stains and confirmed by histology showing an infiltrate with eosinophilic polynuclear >60/mm³. Treatment is based on proton pump inhibitors, food avoidance and local corticosteroids. The risk of recurrence is high after cessation of treatment, hence the need for maintenance therapy. Endoscopic treatment is reserved for strictures.

Key - words: Food hypersensitivity; Dysphagia; Eosinophilic polynuclear; Proton pump inhibitor.

ملخص

التهاب المريء اليوزيني هو التهاب مزمن في المريء ناتج عن تسرب متعدد النوى اليوزيني إلى الغشاء المخاطي للبلعوم. غالباً ما يرتبط بالربو أو التهاب الأنف الأرجي. لقد أصبح أكثر تواتراً. الأعراض الرئيسية هي عسر البلع. الانحشار الغذائي متكرر و يمكن له أن يسبق التشخيص بعدة سنوات. يتم استحضار التشخيص أمام تواجد علامات في التشخيص بالمنظار مع مظهر يشابه القصبة الهوائية مع نقط بيضاء اللون. وتؤكد الأنسجة من خلال إظهار تسلل متعدد النوى اليوزيني أكثر من 60 / مم³. يعتمد العلاج على معطبات مضخة الحموضة وتجنب الطعام المتسبب في الحساسية ومضادات الالتهاب الموضعية. بعد التوقف عن العلاج، تعد نسبة عودة الأعراض مرتفعة وبالتالي الحاجة إلى علاج الوقاية. أما العلاج بالمنظار فهو محجوز للتضيقات.

الكلمات المفتاحية : حساسية الطعام; صعوبة في البلع; اليوزينيات متعددة النواة; معطبات مضخة الحموضة

INTRODUCTION

L'œsophagite à éosinophile correspond à une inflammation chronique de l'œsophage caractérisée par une infiltration à éosinophile et une fibrose. Son origine sera double dysimmunitaire et allergique. Les allergènes sont principalement d'origine alimentaire [1].

Il s'agit d'une pathologie de plus en plus fréquente notamment chez le sujet jeune. Les symptômes ne sont pas spécifiques pouvant faire évoquer d'autres pathologies tels qu'un reflux gastro-œsophagien ou un trouble moteur de l'œsophage vu que le maître symptôme en cas d'œsophagite à éosinophile est la dysphagie [2]. Des signes endoscopiques évocateurs peuvent manquer d'où la nécessité de biopsies systématiques devant toute dysphagie [1, 2].

Elle peut exposer le malade à des complications notamment les sténoses d'où l'importance du diagnostic et de prise en charge adéquate qui est jusque-là non bien codifiée.

Nous proposons à travers cette mise au point d'étudier les principaux signes cliniques, endoscopiques et histologiques en faveur de l'œsophagite à éosinophile et de détailler les principales directives thérapeutiques

EPIDEMIOLOGIE

La prévalence de l'œsophagite à éosinophile est en augmentation estimée à 50/100.000 habitants [3]. Cette augmentation peut être expliquée par une meilleure connaissance de cette entité et par la réalisation systématique de biopsies devant une dysphagie. Elle est plus fréquente chez l'homme [1]. La tranche d'âge la plus touchée est entre 30-40 ans [2]. L'interrogatoire trouve souvent des antécédents d'asthme ou de rhinite allergique.

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de l'œsophagite à éosinophile est assez complexe associant plusieurs facteurs. Il existe, en effet, une prédisposition génétique avec un polymorphisme génétique de l'éotaxine-3 responsable du recrutement des éosinophiles dans la muqueuse œsophagienne [4]. À la suite de l'exposition à un allergène, il y a déclenchement d'une réaction inflammatoire type TH2 faisant intervenir plusieurs interleukines principalement l'IL-5, l'IL-6, l'IL-10 et l'IL-13. Ces interleukines vont attirer et activer les polynucléaires éosinophiles (PNE) et stimuler la synthèse des immunoglobulines [4,5]. Plusieurs allergènes

alimentaires ont été incriminés dans le déclenchement de la réaction inflammatoire au cours de l'œsophagite à éosinophile principalement les protéines de lait de vache et le blé [4].

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) favorise l'altération de la barrière épithéliale œsophagienne et va augmenter sa perméabilité et la pénétration des allergènes d'où l'amplification de la réaction inflammatoire [6]. Dans les années précédentes, il a été admis que pour retenir le diagnostic d'œsophagite à éosinophile, il faut exclure un RGO pathologique. Ce dernier engendre une réaction inflammatoire avec appel au PNE au niveau de la zone d'exposition soit au niveau du tiers inférieur de l'œsophage qui disparaît après traitement par inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) [7]. Actuellement, il n'est plus nécessaire d'éliminer un RGO pour retenir l'œsophagite à éosinophile. L'infiltration à PNE peut toucher l'ensemble de l'œsophage, le traitement par IPP restaure l'intégrité de la muqueuse œsophagienne même l'absence de RGO et donc améliore les symptômes de l'œsophagite à éosinophile. Le RGO joue alors un rôle de co-facteur qui facilite la survenue de l'œsophagite à éosinophile qui peuvent donc s'associer [6].

Des études se sont intéressées à la dysbiose au cours des œsophagites à éosinophiles. En effet, chez ces malades, une perturbation du microbiote œsophagien a été constaté. Ceci a été renforcé par la prévalence plus élevée de cette pathologie chez les malades nés par césarienne et ayant reçu des antibiotiques à l'enfance [4, 8].

L'achalasia constitue un diagnostic différentiel de l'œsophagite à éosinophile. La stase œsophagienne secondaire au défaut de relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage peut donner une éosinophilie œsophagienne. De même, les PNE via des substances cytotoxiques détruisent les filets nerveux du plexus myentérique [9].

DIAGNOSTIC POSITIF

1. Présentation clinique :

Le délai médian de diagnostic est de 4 à 6 ans après le premier symptôme. Le diagnostic est suspecté sur des arguments cliniques et confirmé par la fibroscopie [3].

Chez l'adulte et l'adolescent, la dysphagie est le maître symptôme de l'œsophagite à éosinophile. Elle est présente dans plus de 80% des cas. Elle est de type organique intéressant les solides [10]. Les impactions alimentaires sont fréquentes amenant les malades à consulter en urgence. La perforation

secondaire à l'impaction alimentaire est rare (<1% des cas) peut être un mode de révélation de la maladie [6, 11]. Les douleurs thoraciques peuvent également se voir au cours de l'œsophagite à éosinophile. Les symptômes de RGO ne seront pas isolés mais plutôt associés à une dysphagie orientant alors vers le diagnostic. De ce fait, les biopsies œsophagiennes sont systématiques en cas de RGO réfractaire aux IPP [7, 12].

Les malades s'adaptent généralement à ces symptômes en modulant leur mode de vie : boire beaucoup de liquides au moment des repas, éviter certains aliments ce qui pourra expliquer le retard diagnostique [13].

Chez les enfants, la symptomatologie est polymorphe faite de douleurs épigastriques, vomissements voire un retard de croissance [14].

2. Endoscopie :

La fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) est l'examen clé pour le diagnostic des œsophagites à éosinophile. Différents aspects endoscopiques sont en faveur du diagnostic tel que les anneaux concentriques avec au maximum un aspect pseudo-trachéal. L'anneau de Schatzki, les sténoses isolées peuvent se voir également ainsi que les stries longitudinales et les décollements muqueux œsophagien. Les piquetés blanchâtres simulant une candidose correspondent à l'histologie à des micro-abcès à PNE [15, 16].

Les sténoses œsophagiennes, secondaire à la fibrose, étaient un motif de révélation dans 25% des cas [17]. Ce pourcentage tend à diminuer avec la meilleure connaissance de l'entité et la diminution du délai de diagnostic par la pratique systématique de biopsies devant toute dysphagie. En 2008, l'œsophagite à éosinophile s'associe à une FOGD normale dans 42% des cas, actuellement, avec la codification des aspects endoscopiques une FOGD normale n'est rencontrée en cas d'œsophagite à éosinophile que dans 10 à 30% des cas [18, 19].

Un score endoscopique EREFS a été établi pour l'évaluation de la réponse thérapeutique notamment au cours des essais cliniques il n'a pas d'intérêt diagnostique [14].

Il évalue l'œdème (E), les anneaux concentriques (R), les exsudats et les dépôts blanchâtres (E), les stries longitudinales (F), et les sténoses œsophagiennes (S). En fonction de l'étendue et l'intensité de ces lésions un score sera calculé pour le contrôle ultérieur de la réponse thérapeutique [19].

Lors de la FOGD, il faut réaliser au moins 6 biopsies dans des sites différents de l'œsophage (œsophage distal et œsophage proximal) en muqueuse normale et pathologique. Il n'est plus recommandé actuellement de mettre les fragments dans des flacons séparés. En effet, la distribution des PNE est hétérogène, elle n'a pas d'intérêt pour le diagnostic positif [3, 4, 10].

Dans les derniers consensus internationaux, il est recommandé de réaliser des biopsies même en cas du premier épisode d'impaction alimentaire et de réaliser des biopsies gastriques et duodénales pour éliminer une gastroentérite à éosinophile [17, 20].

3. Anatomopathologie :

Le diagnostic est retenu devant la constatation à l'histologie d'un infiltrat à PNE >15 PNE par champ à fort grossissement ou >60/mm³. D'autres aspects peuvent se voir tel que les micro-abcès à PNE, hyperplasie de la zone basale, une dilatation des espaces intercellulaires et une fibrose de la lamina propria [21, 22].

Si ce seuil n'a pas été atteint avec des données cliniques et endoscopiques évocatrices, le diagnostic peut être retenu [8].

Cet infiltrat n'est pas pathognomonique de l'œsophagite à éosinophile, différents diagnostics différentiels peuvent être évoqués selon le contexte clinique tel qu'une maladie de Crohn, une gastroentérite à éosinophile, une achalasie ou un syndrome hyperéosinophilique [23].

4. Autres explorations :

Un terrain atopique évocateur est retrouvé dans 40 à 75% des cas [14]. La réalisation d'un bilan allergologique systématique a diminué au cours des dernières années vu qu'un régime d'éviction ciblé ne fait pas mieux qu'un régime empirique [16, 24]. Les tests seront donc réalisés s'il existe des signes évocateurs d'allergies alimentaires avec œdème, érythème ou même une gêne respiratoire lors de la prise de certains aliments [2].

Le TOGD n'a de place que pour explorer une éventuelle sténose œsophagienne.

La manométrie œsophagienne n'a pas de place pour le diagnostic positif. Elle sera indiquée si le malade persiste dysphagique alors que sur le plan histologique il y a une disparition des PNE sous traitement [9].

A la fin de cette étude clinique, un score de sévérité de l'œsophagite à éosinophile (I-SEE) peut être calculé. Il s'agit d'un score nouvellement introduit

qui permet le suivi des malades ultérieurement. Un score <1 est en faveur d'une maladie inactive, entre 1 et 6 est en faveur d'une activité légère, un score

entre 7 et 14 est en faveur d'une activité modérée et ≥ à 15 est en faveur d'une activité sévère [21, 25] (Tableau I).

Tableau I : Score de sévérité de l'œsophagite à éosinophile [25]

Points par catégorie	1 point	2 points	4 points	15 points
*Symptômes et complications :				
Symptômes	Hebdomadaire	Journalier	Plusieurs fois/jr ou retentissement sur la vie quotidienne	
Complications	-	Impaction alimentaire à un âge >18 ans	-Impaction alimentaire à un âge < 18 ans -Nécessité d'hospitalisation	-Perforation œsophagienne -Retard de croissance -Persistance des phénomènes inflammatoires malgré un traitement par corticothérapie systémique et immunomodulateur
*Inflammation :				
Endoscopie	Localisé	Diffus		
Histologie	15-60 PNE/mm ³	>60PNE/mm ³		
*Fibrose :				
Endoscopie (anneaux, sténoses)	Présents mais l'endoscope passe facilement	Présents et nécessité de dilatation		Pas de passage de l'endoscope avec dilatations répétées (aga >18 ans) ou une dilatation si âge <18 ans.

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Les modalités thérapeutiques validées pour l'œsophagite à éosinophile sont : les IPP, éviction alimentaire, corticoïdes par voie locale et le traitement endoscopique en cas de sténose œsophagienne significative.

1. Inhibiteurs de la pompe à proton :

Les IPP agissent en rendant la muqueuse

moins sensible aux agressions notamment acides ainsi qu'une action anti-inflammatoire locale [26] Une bonne évolution avec rémission clinique et histologique est observée dans plus de 50% des cas [2]. Les modalités de prescriptions ne sont pas bien codifiées. En général, une prescription des IPP à la pleine dose une ou deux fois par jour pendant une durée moyenne de 8 à 12 semaines [27, 28].

Après arrêt du traitement, une récurrence est très fréquente après 3 à 6 mois d'où l'indication d'un traitement d'entretien à la dose minimale efficace pour maintenir la rémission [29].

2. Corticoïdes par voie locale :

Il s'agit d'une alternative thérapeutique efficace pour induire et maintenir la rémission aussi bien clinique qu'histologique [30]. La corticothérapie par voie générale n'est plus utilisée car il a été prouvé qu'il n'y a pas de gain d'efficacité par rapport à la voie locale.

Toutefois, certaines équipes préconisent une

corticothérapie per os de durée brève ne dépassant pas en totalité un mois en cas d'échec du traitement local [3].

Le fluticasone (Flixotide ®) et le budésonide (Pulmicort ® ; avec disponibilité en Europe de la forme orodispersible) sont préconisés en cas d'échec des IPP après 8 semaines de traitements. Ils permettent une rémission dans 70% des cas. Par ailleurs, ils peuvent causer une candidose buccale qui évolue bien sous traitement antifongique par voie locale. Ils donnent rarement des candidoses œsophagiennes [8, 31, 32]. Les modalités de prescription sont résumées dans le tableau II.

Tableau II : Modalités de prescription des corticoïdes par voie locale

Fluticasone 250mg/dose	2 bouffées Matin et Soir	8 -12 semaines
Budésonide 1mg/2ml	1 bouffée Matin et Soir	8 - 12semaines
Pulvériser dans la bouche et avaler		
Procéder à un bain de bouche après chaque prise		
Ne pas manger 30 min après traitement		

3. Eviction alimentaire :

Etant donné que l'œsophagite à éosinophile est une pathologie inflammatoire chronique secondaire dans la majorité des cas à une exposition à des allergènes alimentaires, l'éviction de ces derniers constitue un traitement de première intention [33].

Les modalités d'éviction ne sont pas bien codifiées. Différents protocoles ont été élaborés. Le médecin peut choisir entre une éviction première d'un large groupe d'aliment (lait, soja, œuf, blé, fruit à coque, poissons, fruits de mer) pendant 6 semaines puis introduction 2 à 2 chaque 6 semaines avec réalisation avant chaque introduction d'une endoscopie et une nouvelle série de biopsies pour identifier les aliments responsables [34] ou plutôt procéder à une stratégie d'escalade moins contraignante pour le malade avec une éviction première des produits laitiers et du gluten et surveiller l'évolution avec un taux de réponse estimé à 43% si pas d'amélioration il y aura une escalade avec éviction de 4 ou 6 groupes d'aliments avec un taux de réussite cumulatif estimé à 68% [35, 36].

Les tests de réintroductions ont montré plus d'efficacité par rapport aux tests allergiques pour l'identification des aliments en cause avec un taux de réponse dépassant les 80% [3].

4. Traitement endoscopique :

Le traitement endoscopique intéresse les sténoses œsophagiennes sévères ne laissant pas passer un endoscope de 9mm [37]. Certaines équipes procèdent à la dilatation dès son diagnostic d'autres ont recours à la dilatation après échec de traitement par IPP et corticoïdes par voie locale. La dilatation endoscopique peut être réalisée par ballonnet ou par bougie [38, 39].

EVOLUTION ET SUIVI

Les IPP, les corticoïdes par voie locale, l'éviction alimentaire sont des moyens thérapeutiques efficaces pour induire la rémission clinique et histologique mais à l'arrêt du traitement les récurrences sont très fréquentes d'autant plus que le diagnostic est tardif vu l'augmentation des formes fibrosantes [40].

Il est alors nécessaire d'indiquer un traitement d'entretien chez ces malades et insister sur la bonne observance thérapeutique. La dose et la molécule pour l'entretien ne sont pas bien codifiées. Certaines équipes préconisent le budésonide à moitié dose par voie orale dans sa forme orodispersible [41].

En cas d'échec des moyens thérapeutiques à induire la rémission et en l'absence de sténose pouvant expliquer la persistance des symptômes, il faut adresser les malades aux centres experts pour diète élémentaire et éventuellement des biothérapies qui sont en cours d'essai [42].

CONCLUSION

L'œsophagite à éosinophile est une pathologie de plus en plus fréquente chez le sujet jeune. Le diagnostic est évoqué devant une dysphagie ou impaction alimentaire avec un aspect endoscopique orientant vers l'étiologie et confirmé par biopsies œsophagiennes multiples dans des sites différents montrant un infiltrat à PNE >15 PNE au fort grossissement. Le traitement se base sur l'éviction alimentaire, les IPP et les corticoïdes par voie locale en cas de non-réponse. La dilatation endoscopique est réservée aux sténoses œsophagiennes.

REFERENCES

- [1] Aceves SS. Food Allergy Testing in Eosinophilic Esophagitis: What the Gastroenterologist Needs to Know. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014; 12: 1216–1223.
- [2] 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: 335–358.
- [3] Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut* 2022; gutjnl-2022-327326.
- [4] O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, et al. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2018; 154: 333–345.
- [5] Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med* 2015; 373: 1640–1648.
- [6] Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 110–117.
- [7] Straumann A, Schoepfer A. Update on basic and clinical aspects of eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2014; 63: 1355–1363.
- [8] Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology* 2018; 155: 1022–1033.e10.
- [9] Spechler SJ, Konda V, Souza R. Can Eosinophilic Esophagitis Cause Achalasia and Other Esophageal Motility Disorders? *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1594–1599.
- [10] Mackenzie SH, Go M, Chadwick B, et al. Eosinophilic oesophagitis in patients presenting with dysphagia—a prospective analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1140–1146.
- [11] Kerlin P, Jones D, Remedios M, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in adults with food bolus obstruction of the esophagus. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 356–361.
- [12] Prasad GA, Talley NJ, Romero Y, et al. Prevalence and predictive factors of eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2627–2632.
- [13] Schreiner P, Safroneeva E, Schoepfer A, et al. Management of eosinophilic esophagitis associated food impaction in Europe and the United States. *Dis Esophagus* 2022; 35: doac003.
- [14] Murray FR, Kreienbuehl AS, Greuter T, et al. Diagnostic Delay in Patients With Eosinophilic Esophagitis Has Not Changed Since the First Description 30 Years Ago: Diagnostic Delay in Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2022; 117: 1772–1779.
- [15] Aceves SS, Alexander JA, Baron TH, et al. Endoscopic approach to eosinophilic esophagitis: American Society for Gastrointestinal Endoscopy Consensus Conference. *Gastrointest Endosc* 2022; 96: 576–592.e1.
- [16] Navarro P, Laserna-Mendieta EJ, Casabona S, et al. Accurate and timely diagnosis of Eosinophilic Esophagitis improves over time in Europe. An analysis of the EoE CONNECT Registry. *UEG Journal* 2022; 10: 507–517.
- [17] Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J, et al. The role of endoscopy in eosinophilic esophagitis: from diagnosis to therapy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 1135–1149.
- [18] Lynch KL, Benitez AJ, Godwin B, et al. The Slender Esophagus: Unrecognized Esophageal Narrowing in Eosinophilic Esophagitis. *Clin Transl Gastroenterol* 2023; 14: e00564.
- [19] Hirano I, Moy N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut* 2013; 62: 489–495.
- [20] Müller S, Pühl S, Vieth M, et al. Analysis of symptoms and endoscopic findings in 117 patients with histological diagnoses of eosinophilic esophagitis. *Endoscopy* 2007; 39: 339–344.
- [21] Dellon ES, Khoury P, Muir AB, et al. A Clinical Severity Index for Eosinophilic Esophagitis: Development, Consensus, and Future Directions. *Gastroenterology* 2022; 163: 59–76.
- [22] Marchal Bressenot A, Riddell RH, Boulagnon-Rombi C, et al. Review article: the histological assessment of disease activity in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 957–967.
- [23] Schneider NI, Plieschnegger W, Geppert M, et al. Validation study of the Esohisto consensus guidelines for the recognition of microscopic esophagitis (histoGERD Trial). *Human Pathology* 2014; 45: 994–1002.
- [24] Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2014; 146: 1639–1648.
- [25] Schoepfer AM, Schürmann C, Trelle S, et al. Systematic

Review of Outcome Measures Used in Observational Studies of Adults with Eosinophilic Esophagitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2021; 182: 1169–1193.

[26] Molina-Infante J, Rivas MD, Hernandez-Alonso M, et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia correlates with downregulation of eotaxin-3 and Th2 cytokines overexpression. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 955–965.

[27] Gómez-Torrijos E, García-Rodríguez R, Castro-Jiménez A, et al. The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 534–540.

[28] Vazquez-Elizondo G, Ngamruengphong S, Khrisna M, et al. The outcome of patients with oesophageal eosinophilic infiltration after an eight-week trial of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1312–1319.

[29] Molina-Infante J, Rodríguez-Sánchez J, Martinek J, et al. Long-Term Loss of Response in Proton Pump Inhibitor-Responsive Esophageal Eosinophilia Is Uncommon and Influenced by CYP2C19 Genotype and Rhinoconjunctivitis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1567–1575.

[30] Straumann A. Clinical evaluation of the adult who has eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 11–18, vii.

[31] Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1526–1537, 1537.e1.

[32] Chuang M-YA, Chinnaratha MA, Hancock DG, et al. Topical Steroid Therapy for the Treatment of Eosinophilic Esophagitis (EoE): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Gastroenterol* 2015; 6: e82.

[33] Gonsalves N, Yang G-Y, Doerfler B, et al. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology* 2012; 142: 1451-1459.e1; quiz e14-15.

[34] Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, et al. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 1093-1099.e1.

[35] Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 1365–1372.

[36] Lucendo AJ, Arias Á, González-Cervera J, et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 797–804.

[37] Dougherty M, Runge TM, Eluri S, et al. Esophageal dilation with either bougie or balloon technique as a treatment for eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 581-591.e3.

[38] Eluri S, Tappata M, Huang KZ, et al. Distal esophagus is the most commonly involved site for strictures in patients with eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus* 2020; 33: doz088.

[39] Kim JP, Weingart G, Hiramoto B, et al. Clinical outcomes of adults with eosinophilic esophagitis with severe stricture. *Gastrointest Endosc* 2020; 92: 44–53.

[40] Bon L, Safroneeva E, Bussmann C, et al. Close follow-up is associated with fewer stricture formation and results in earlier detection of histological relapse in the long-term management of eosinophilic esophagitis. *United European Gastroenterol J* 2022; 10: 308–318.

[41] Greuter T, Godat A, Ringel A, et al. Effectiveness and Safety of High- vs Low-Dose Swallowed Topical Steroids for Maintenance Treatment of Eosinophilic Esophagitis: A Multicenter Observational Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 2514-2523.e2.

[42] Haasnoot ML, Safi S, Bredenoord AJ. Poor Adherence to Medical and Dietary Treatments in Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2022; 117: 1412–1418.