

Esofagitis eosinofílica y atresia esofágica: ¿casualidad o causalidad?

Eosinophilic esophagitis and esophageal atresia: coincidence or causality?

Dra. Karen V. Stave Salgado^a y Dra. Ana M. Rocca^a

RESUMEN

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad crónica del esófago, inmunomediada, caracterizada por síntomas de disfunción esofágica y eosinofilia tisular. Endoscópicamente, la mucosa esofágica puede ser normal o tener exudados, anillos, edema, surcos y estenosis. El tratamiento se basa en dieta de exclusión, corticoterapia tópica y/o dilatación esofágica. La atresia es la alteración congénita más frecuente del esófago, requiere corrección quirúrgica con posibles complicaciones, como reflujo gastroesofágico, estenosis y dismotilidad esofágica. Hasta el año 2015, fueron comunicados 48 casos de esofagitis eosinofílica en atresia esofágica, en los que tuvo participación la dismotilidad, el reflujo y la supresión ácida prolongada. Clínicamente, predominan la disfagia, las dificultades en la alimentación y los síntomas de reflujo, por tanto, se sugiere la endoscopia digestiva alta con biopsias para descartar esofagitis eosinofílica asociada en pacientes con atresia esofágica y síntomas persistentes antes de realizar dilatación esofágica y/o cirugía antirreflujo. Si se confirma esofagitis eosinofílica, debe tratarse con medicación apropiada y subsiguientes conductas terapéuticas dependerán de su evolución.

Palabras clave: esofagitis eosinofílica, atresia esofágica, disfagia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e61>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e61>

a. Servicio de Gastroenterología, Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Karen V. Stave Salgado:
kstave@gmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 1-3-2017

Aceptado: 11-7-2017

GLOSARIO

AE: atresia de esófago.

CAM: campo de aumento mayor.

EEO: esofagitis eosinofílica.

EE-RIBP: eosinofilia esofágica respondedora a inhibidores de bomba de protones.

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology*

and Nutrition): Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.

FTE: fístula traqueoesofágica.

IBP: inhibidores de bomba de protones.

IL: interleuquina.

NASPGHAN (*North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*):

Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.

SEGD: seriada esófago-gastroduodenal.

VEDA: videoendoscopia digestiva alta.

INTRODUCCIÓN

La esofagitis eosinofílica (EEO) es una enfermedad crónica del esófago, inmunomediada, caracterizada por signos y síntomas de disfunción esofágica e inflamación tisular con predominio de eosinófilos.^{1,2}

La atresia de esófago (AE) con o sin fístula traqueoesofágica (FTE) es una anomalía congénita del esófago. El tratamiento de elección es la corrección quirúrgica, con posibles complicaciones alejadas, como disfagia, reflujo gastroesofágico, estenosis y dismotilidad.³⁻⁵

Se ha descrito un riesgo aumentado de EEO en pacientes con AE corregida secundario a enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), dismotilidad esofágica y a las similitudes genéticas que comparten ambas patologías: mutaciones en el gen Forkhead box (*FOX*) producen anomalías congénitas, como AE. Además, los genes *FOXF1* están presentes en la región promotora de inflamación, que incluyen eotaxina-3, la cual está

incrementada en EEO, por lo que Gorter y col. proponen que los pacientes con AE podrían tener mayor posibilidad de desarrollar EEO. Por todo lo anterior, se sugiere tener en cuenta la EEO como diagnóstico diferencial en niños con AE corregida que tienen estenosis recurrente, disfagia persistente y síntomas de reflujo gastroesofágico refractarios al tratamiento.^{3,6}

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

La EEO es una entidad clínico-patológica, crónica e inmunomediada del esófago. Los criterios diagnósticos incluyen los siguientes:^{2,7,8}

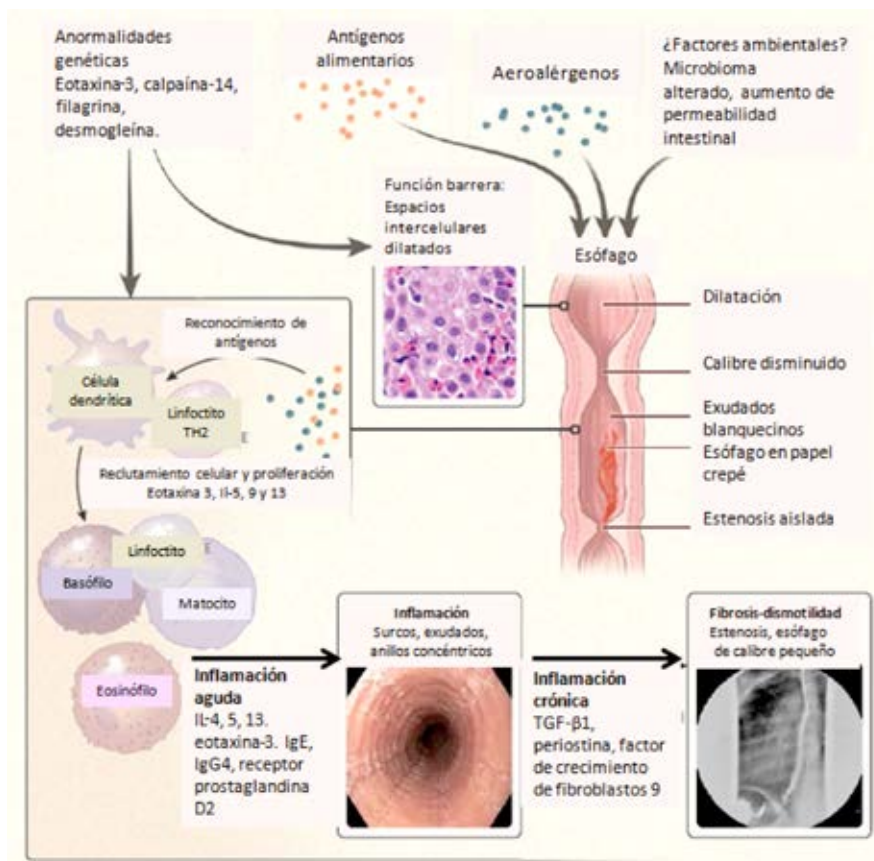
- síntomas de disfunción esofágica,
- 15 o más eosinófilos por campo de aumento mayor (CAM) en biopsia endoscópica de mucosa de esófago y
- exclusión de otras causas de eosinofilia esofágica, que incluyen eosinofilia esofágica respondedora a inhibidores de bomba de protones (EE-RIBP).

Descrita en 1990, la prevalencia oscila entre 1 y 5 por 10 000 personas en Estados Unidos y Europa. Puede afectar a todos los grupos etarios; es más frecuente en hombres (3:1) y en la raza blanca, y se presenta en el 8-10% de los niños con sospecha de ERGE refractaria al tratamiento antirreflujo.^{3,9}

Se acepta que es una entidad mediada por activación celular tipo Th-2, inducida por antígenos alimentarios y/o ambientales. Existe incremento de interleuquina (IL)-5 e IL-13, encargadas de la diferenciación y maduración de eosinófilos, y de estimular al epitelio esofágico para producir eotaxina-3, que recluta eosinófilos. Estos eosinófilos activados liberan múltiples factores que promueven la inflamación local y la lesión tisular.⁷

Existirían, al menos, tres genes con posibles alteraciones funcionales en EEO; estos genes codifican para eotaxina-3, linfopoyetina del estroma tímico y calpaína-14. El tejido esofágico de

FIGURA 1. Mecanismos fisiopatológicos de esofagitis eosinofílica



La esofagitis eosinofílica es una enfermedad inmunomediada en la cual los eosinófilos son reclutados al esófago. Las consecuencias de la inflamación incluyen formación de estenosis con dilatación proximal. Adaptado de *N Engl J Med* 2015. 373: 1640-1648.

pacientes con EEO muestra espacios intercelulares dilatados, alteración de la barrera epitelial, baja regulación de proteínas asociadas a la función de barrera (filagrina y zonulina-1) y moléculas de adhesión (desmogleína-1) (Figura 1). Esta permeabilidad alterada puede conducir a un entorno permisivo que mejora la presentación de antígenos y conduce al reclutamiento de eosinófilos.⁹

Las manifestaciones clínicas varían de acuerdo con la edad: los lactantes pueden tener dificultades en la alimentación (rechazo del alimento, regurgitación y vómitos) y falla del crecimiento. En preescolares y escolares, predominan náuseas, vómitos, pirosis y dolor torácico. Los adolescentes manifiestan dolor abdominal, disfagia, impactación alimentaria y reflujo gastroesofágico.^{1,10}

Los niños con EEO presentan mayor frecuencia de atopia: 30-50% tienen asma; 50-75%, rinitis alérgica; y más del 50%, antecedentes familiares de alergia.⁷

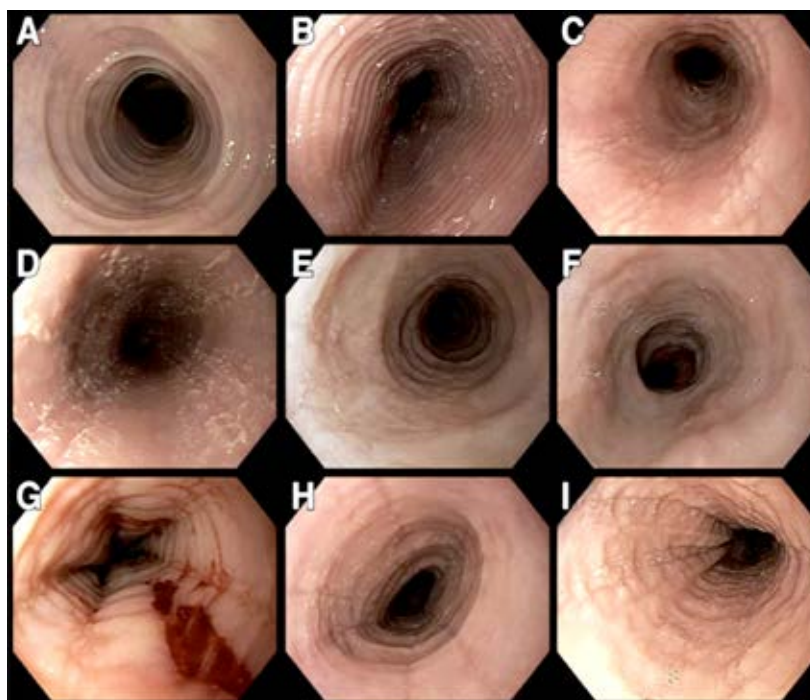
La videoendoscopia digestiva alta (VEDA) muestra edema, anillos fijos (esófago corrugado o traquealización), exudados, surcos longitudinales, estenosis o esófago de calibre estrecho, mucosa

friable, con sangrado fácil, también llamada mucosa en papel crepé. Un 7-32% de los pacientes puede tener una endoscopia normal. En pediatría, los hallazgos más frecuentes son edema y exudados^{8,10,11} (Figura 2).

Se recomienda tomar, al menos, 2-4 biopsias del tercio superior e inferior esofágico, ya que, frecuentemente, el compromiso es parcheado, así como de antro y duodeno para descartar gastroenteritis eosinofílica.^{1,12} El marcador histológico de EEO es la presencia de 15 o más eosinófilos por CAM, con una sensibilidad de 100% y especificidad de 96%. Además, puede haber degranulación eosinofílica, microabscesos eosinofílicos, hiperplasia de capa basal y fibrosis de lámina propia^{7,10} (Figura 3). Otras causas de eosinofilia esofágica son ERGE, EE-RIBP, infección fúngica o bacteriana, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, vasculitis, síndrome hipereosinofílico y desórdenes del tejido conectivo.^{7,8,12}

Los objetivos del tratamiento son resolución completa de los síntomas, de la inflamación eosinofílica y remodelación esofágica. Para esto, se utilizan intervenciones dietarias y farmacológicas.^{1,7,10}

FIGURA 2. Hallazgos endoscópicos en esofagitis eosinofílica



A. Anillos fijos (traquealización). B. Anillos transitorios (felinización). C. Surcos lineales. D. Exudados. E. Estrechez esofágica con edema de mucosa. F. Estenosis focal. G. Mucosa en papel crepé. H. Anillos, surcos, exudados. I. Anillos, surcos, edema. Adaptado de *Gastroenterology* 2014;1-17.

Dietoterapia

La terapia dietética es considerada eficaz y de primera línea en todos los niños con EEO. Existen tres modalidades:

a) *Dieta elemental*: incluye fórmulas con aminoácidos libres. Su uso por 4 semanas es una opción en pacientes con múltiples

alergias alimentarias, falla del crecimiento o enfermedad grave que no responda a otras terapéuticas.

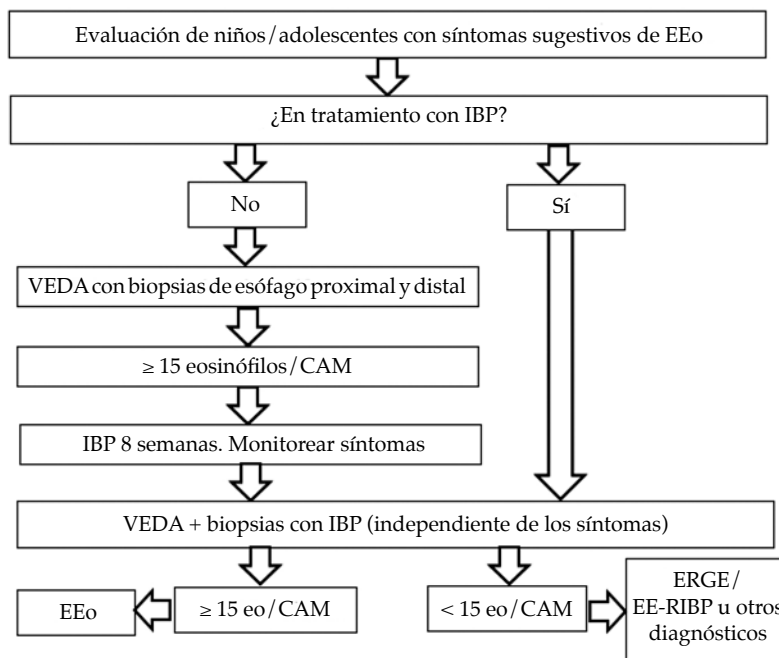
b) *Dieta de eliminación de los seis alérgenos*: empíricamente, se excluyen los seis alimentos alergénicos más comunes (leche, soja, trigo, huevo, maní/nueces y pescado/mariscos)

FIGURA 3. Características histológicas de esofagitis eosinofílica



Elongación papilar (corchete), numerosos eosinófilos (flechas angostas), espacios intercelulares dilatados (flecha gruesa), hiperplasia basal (círculo). Adaptado de *N Engl J Med* 2015;373:1640-1648.

FIGURA 4. Algoritmo para la evaluación de niños y adolescentes con síntomas sugestivos de esofagitis eosinofílica



EEO: esofagitis eosinofílica. eo: eosinófilos. CAM: campo de aumento mayor. IBP: inhibidores de bomba de protones. VEDA: videoendoscopia digestiva alta. ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico. EE-RIBP: eosinofilia esofágica respondedora a IBP. Adaptado de *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:107-118.

- durante 8-12 semanas.
- c) *Dieta dirigida*: exclusión de alimentos basada en resultados del test de alergia por un período de 8-12 semanas.

Aspectos no dietarios

Incluye tratamiento farmacológico y dilatación endoscópica.

- a) *IBP*: ante el hallazgo de eosinofilia esofágica, debe iniciarse IBP de 1 mg/kg/dosis (máximo de 40 mg), dos veces al día, durante 8-12 semanas, y se debe realizar después una segunda VEDA. Si se resuelve la eosinofilia, puede tratarse de ERGE o EE-RIB y, si persiste, se confirma el diagnóstico de EEo (Figura 4).
- b) *Corticoides tópicos*: se utiliza budesonida viscosa y fluticasona deglutidas durante 4-12 semanas, solos o combinados con una dieta. Dosis de budesonida: 1 mg/día en menores de 10 años y 2 mg/día para mayores de 10 años (máximo de 2,8 mg y 4 mg, respectivamente). Fluticasona: 88-440 µg 2-4 veces/día en niños y 440-880 µg 2 veces/día en adolescentes. Los pacientes no deben comer, tomar ni enjuagarse la boca durante 30 minutos.
- c) *Corticoides sistémicos*: indicados en disfagia grave, impactación alimentaria, deshidratación, pérdida de peso y estenosis esofágica. Se usa prednisona oral, 1-2 mg/kg/día (máximo de 60 mg/día); los síntomas mejoran luego de 7-10 días de tratamiento.

- d) *Otros tratamientos*: cromoglicato de sodio, antagonistas de receptor de leucotrienos, tiopurinas y biológicos no han demostrado utilidad.
- e) *Dilatación*: recomendada en estenosis esofágica persistente a pesar de otras terapéuticas empleadas.

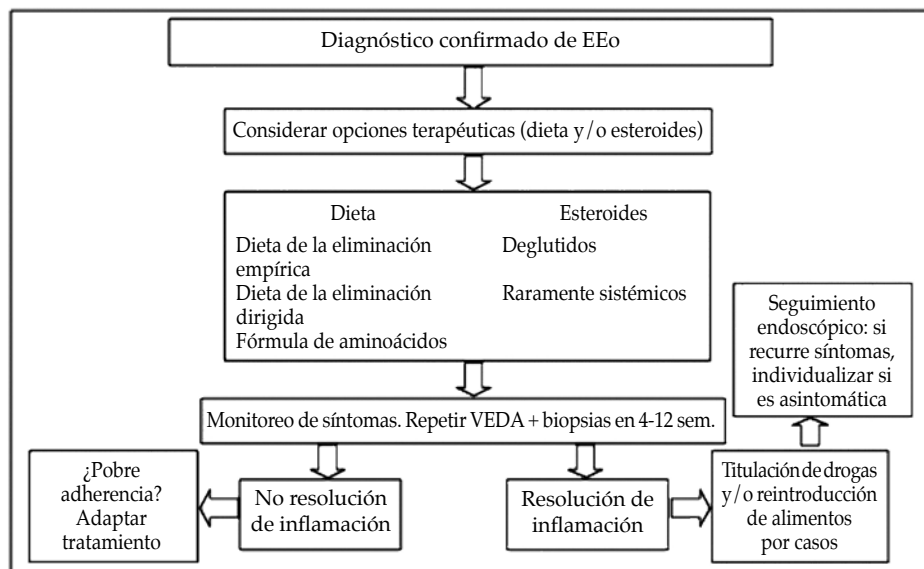
En la Figura 5, se describe un algoritmo para el manejo de niños y adolescentes con EEo.

ATRESIA DE ESÓFAGO

La AE es la alteración congénita del esófago más frecuente, con una incidencia de 1 en 2500-4500 nacidos vivos. Predomina en el sexo masculino y la raza blanca, con factores de riesgo: primigestantes, edad materna avanzada y embarazo gemelar.^{13,14} En el 50% de los casos, existen malformaciones congénitas asociadas; las gastrointestinales se presentan en el 25%; y la asociación VACTER (anormalidades vertebrales, anales, cardíacas, traqueales, esofágicas y renales) ocurre en el 10-20%.^{14,15}

Se han reportado más de cien tipos de AE; la más frecuente es la AE con FTE inferior. La clasificación original de Vogt (1929), modificada por Ladd en 1944 y Gross en 1953, se sigue utilizando hasta el momento, la cual incluye seis tipos –Tipo I: AE sin fístula. Tipo II: AE con FTE superior. Tipo III: AE con FTE inferior. Tipo IV: AE con doble fístula. Tipo V: FTE aislada (tipo H). Tipo VI: Estenosis esofágica congénita¹⁴–.

FIGURA 5. Algoritmo para el manejo de niños y adolescentes con esofagitis eosinofílica



EEo: esofagitis eosinofílica. VEDA: videoendoscopia digestiva alta. Adaptado de *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:107-118.

El diagnóstico de AE se hace comúnmente en las primeras 24 h de vida, aunque se puede sospechar en el período prenatal por la presencia de polihidramnios, una bolsa esofágica prominente o estómago pequeño o ausente en el 3^{er} trimestre de embarazo. Al nacer, debe considerarse ante salivación excesiva, regurgitación, tos, dificultad respiratoria, cianosis o imposibilidad de introducir una sonda al estómago. La fístula en H, de diagnóstico habitualmente más tardío, presenta tos durante la alimentación, neumonía recurrente, cianosis y distensión abdominal intermitente.^{15,16} El diagnóstico se confirma mediante radiografías de tórax y cuello en proyección anteroposterior y lateral, colocando una sonda radiopaca o con medio de contraste hidrosoluble que indicará la posición de la sonda. En la radiografía toracoabdominal, se observa aire intestinal si es una atresia tipo III y ausencia de él si es tipo I.¹⁴

La cirugía consiste en cerrar la FTE y realizar anastomosis esofágica término-terminal, por toracoscopia o toracotomía. Se denomina "atresia con cabos alejados" aquella que no permite realizar la anastomosis término-terminal; se resuelve a través de la elongación secuencial del esófago (técnica de Kimura) o del reemplazo con estómago, intestino delgado o colon. El perfeccionamiento de técnicas quirúrgicas junto con los avances en cuidados neonatales ha mejorado el pronóstico de los pacientes y, en la actualidad, la supervivencia depende más de la presencia o ausencia de otras malformaciones que de la AE-FTE en sí.^{13,15}

Existen complicaciones posoperatorias tempranas, como dehiscencia de sutura, estenosis esofágica y refístula, y complicaciones alejadas, que pueden ser digestivas (reflujo gastroesofágico, estenosis, dismotilidad) y respiratorias. La ERGE es una de las complicaciones gastrointestinales más frecuentes y ocurre hasta un 58%. Es secundaria a dismotilidad esofágica, un esófago corto, disminución de la presión del esfínter esofágico inferior y enfermedad pulmonar crónica.^{4,17,18} La dismotilidad se debe a factores intrínsecos relacionados con el desarrollo anormal del esófago o con la denervación parcial durante la cirugía. Los patrones motores fueron descritos en una cohorte de niños con AE usando manometría de alta resolución. Se incluyeron 40 pacientes con edad media de 8 años (11 meses-18 años) y se encontraron alteraciones de la motilidad en todos: contractilidad distal aislada (47%), aperistalsis (38%) y presurización (15%). Sin embargo, estos

patrones no predijeron la presencia o gravedad de la disfagia.^{19,20}

La disfagia, presente en un 21-84% de los pacientes, se manifiesta por rechazo al alimento, impactación alimentaria, dificultades en la deglución, odinofagia, tos, ahogos, neumonía, vómitos y malnutrición. Puede atribuirse a causas inflamatorias y anatómicas, como esofagitis o estenosis péptica, esofagitis eosinofílica, estenosis congénita o de la anastomosis, obstrucción posfunduplicatura, anomalías vasculares, divertículo en la anastomosis y puentes mucosos. En ausencia de estas causas, la dismotilidad esofágica sigue siendo la explicación más aceptada.¹⁹

Recientemente, la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN*) y la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (*North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, NASPGHAN*) publicaron una guía de evaluación y tratamiento de las complicaciones gastrointestinales y nutricionales en AE-FTE, y sugirieron que todo paciente con AE y ERGE/reflujo gastroesofágico recibiera supresión ácida con IBP desde el período neonatal hasta el primer año de vida o más, dependiendo de la persistencia de síntomas y complicaciones pépticas. Recomendaron que la disfagia fuera evaluada con estudios contrastados y VEDA más biopsias. En pacientes asintomáticos, la VEDA rutinaria debe realizarse antes de suspender la terapia con IBP, antes de los 10 años de edad y de la transición a un centro de adultos. Aunque la dismotilidad grave predispone a complicaciones posfunduplicatura, algunos pacientes con AE pueden beneficiarse de este procedimiento quirúrgico cuando tienen estenosis recurrente de la anastomosis, ERGE refractario a IBP y dependencia a largo plazo de alimentación transpilórica. La evaluación preoperatoria debe incluir monitoreo de reflujo de 24 horas, seriada esófago-gastroduodenal (SEGD) y endoscopia digestiva. La pH-metría es requerida para confirmar y cuantificar reflujo ácido; la SEGD permite diagnosticar hernia hiatal, estenosis congénita asociada, evaluar la anatomía de la región cardial y excluir otras malformaciones intestinales; la VEDA es necesaria para la evaluación macroscópica, toma de biopsias, *screening* de esofagitis péptica, EEO y esófago de Barrett.¹⁹

ATRESIA DE ESÓFAGO Y ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

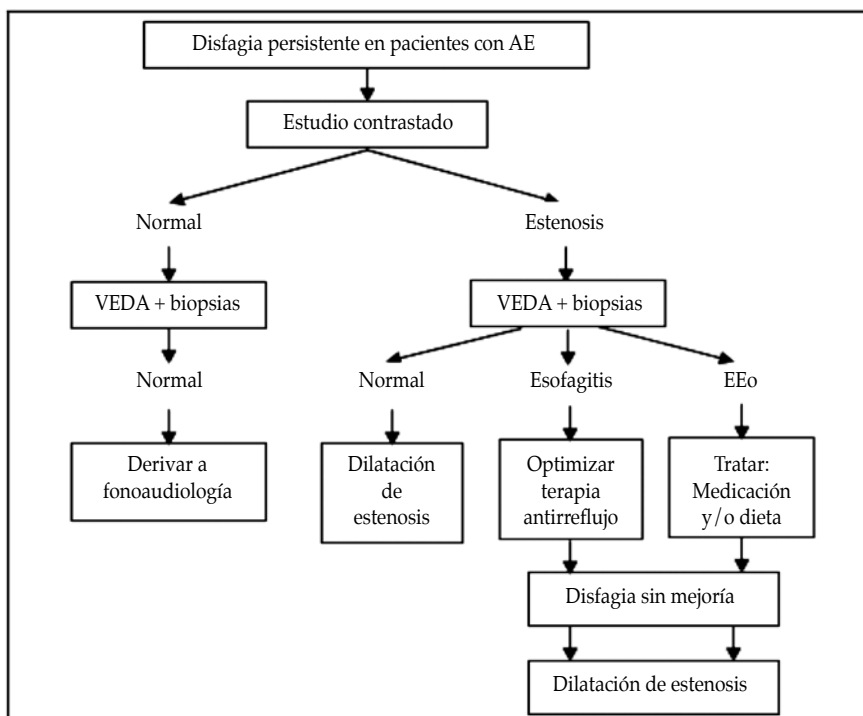
No hay estudios controlados de prevalencia de EEO en pacientes con AE. Hasta el año 2015, fueron comunicados 48 casos. La serie más numerosa fue publicada por Dhaliwal y col., con una incidencia de 17% (18 casos).¹⁸

Varias hipótesis explican la mayor frecuencia de EEO en AE: 1) las alteraciones de la motilidad esofágica llevan a una exposición prolongada a posibles alérgenos que aumenta el riesgo de sensibilización local. 2) La ERGE, que causa lesión de la mucosa, puede deteriorar la función de barrera y predisponer a EEO. 3) La impactación alimentaria secundaria a dismotilidad y estenosis esofágica asociada con AE puede provocar daño de la mucosa y llevar a infiltración eosinofílica. 4) La exposición a largo plazo a supresión ácida, frecuente en niños con AE, podría aumentar la alergenicidad de proteínas alimentarias. 5) La microdelección del gen del factor de transcripción

FOX, ubicado en 16q24.1, en humanos, ha sido asociada con AE, anomalías cardíacas, anales, renales, gastrointestinales y vertebrales. Curiosamente, los genes de FOXF1 han sido identificados en ratones, y los sitios de unión para FOXF1 están presentes no solo en la región promotora de genes críticos para proliferación mesenquimal, sino también en la región promotora de inflamación, que incluyen aquellos para eotaxina e interleuquina. La expresión de eotaxina-3 está incrementada en pacientes con EEO. Gorter y col. postulan que mutaciones en el gen FOX no solo llevan a malformaciones congénitas de esófago y pulmón, sino que podrían predisponer a EEO, por lo cual pacientes con AE podrían tener alto riesgo de EEO.^{3,6,21}

Las observaciones anteriores sugieren que la EEO debe considerarse como diagnóstico diferencial en pacientes con AE que tienen disfagia y síntomas de reflujo gastroesofágico refractarios antes de considerar la cirugía antirreflujo.^{3,21}

FIGURA 6. Algoritmo para investigación y tratamiento de disfagia persistente en pacientes con atresia de esófago



La disfagia persistente en pacientes con AE debe evaluarse con esofagograma y VEDA + múltiples biopsias.

De acuerdo con los hallazgos, se plantea tratamiento con dilatación endoscópica, medicación antirreflujo o dieta de exclusión con o sin corticoterapia tópica.

AE: atresia de esófago. VEDA: videoendoscopia digestiva alta. EEO: esofagitis eosinofílica.

Adaptado de *Eur J Pediatr Surg* 2015;25:336-344 y *Dis Esophagus* 2014;27:340-347.

La edad de presentación de EEO en AE oscila entre 18 meses y 12,5 años, con mayor afección del sexo masculino, excepto Dhaliwal y col., que encontraron predominio en mujeres (1.6:1). Respecto a la clínica, en este mismo estudio, la incidencia de síntomas de ERGE, como vómitos y disfagia, fue significativamente más alta en pacientes con EEO comparada al grupo sin EEO.^{6,18,22} Como es conocido en EEO, en todas las series, fueron frecuentes las condiciones atópicas asociadas (Dhaliwal: 50%; Batres: 66%; Gorter: 50%).^{3,18,23} Los hallazgos endoscópicos descritos fueron endoscopia normal, surcos lineales, edema y exudados blanquecinos.^{18,21,22}

Para el diagnóstico de EEO, se recomiendan múltiples biopsias, tanto proximal y distal a la anastomosis.¹⁹

En AE, la estenosis de la anastomosis ocurre en 5-15%, principalmente, en el primer año de vida. La etiología es multifactorial: las estenosis tempranas se deben a la tensión e isquemia relativa en el sitio de anastomosis, mientras que las estenosis tardías son secundarias a reflujo ácido. Las estenosis de la anastomosis son cortas y discretas, a diferencia de las estenosis alérgicas, que pueden ser cortas o largas. En AE, las estenosis se dilatan de forma rutinaria; sin embargo, en EEO, se ha demostrado que los corticoides tópicos pueden revertir el proceso fibroticosubepitelial. Se han reportado estenosis esofágicas en pacientes con AE y EEO en un 20% por Kassabian y col., 50% en el estudio de Oliveira y col., 100% por Batres y col., 38% por Dhaliwal y col., y 83% por Yamada y col.^{18,21,24}

En el estudio de Dhaliwal y col., los pacientes con EEO requirieron funduplicatura significativamente más frecuente que aquellos sin EEO, mientras que no se encontraron diferencias en los requerimientos de gastrostomía.¹⁸

En un estudio retrospectivo, Chan y col., evaluaron los resultados del tratamiento de EEO en niños con AE. Incluyeron a 20 pacientes, con edad media al momento del diagnóstico de 26 meses; 8 fueron tratados con budesonida viscosa (0,5-1 mg dos veces/día), 5 con fluticasona deglutida (50-500 µg dos veces/día), uno recibió dieta de eliminación y 6, terapia combinada; todos recibían IBP al momento del diagnóstico. La dilatación esofágica fue reservada para las estenosis persistentes a pesar del tratamiento de EEO. Los resultados demostraron que el tratamiento mejoraba los síntomas de disfagia y reflujo, disminuía el recuento de eosinófilos, estenosis y el número de dilataciones requeridas.²⁵

Para el manejo de EEO en AE, la ESPGHAN y NASPGHAN recomiendan tener en cuenta el consenso para tratamiento de EEO en la población general.^{1,19}

En resumen, diversos autores consideran importante investigar la disfagia, las estenosis recurrentes, las dificultades en la alimentación y los síntomas de reflujo refractarios a IBP en pacientes con AE, no solo con estudio contrastado, sino también con VEDA y múltiples biopsias antes de realizar una dilatación esofágica y cirugía antirreflujo. Si se confirma el diagnóstico de EEO, debe tratarse con medicación apropiada y/o dieta de exclusión. La dilatación endoscópica se reserva para estenosis refractarias a pesar del tratamiento adecuado de su EEO y/o ERGE o si clínicamente está indicada (Figura 6).^{6,18,19,25} ■

REFERENCIAS

- Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management Guidelines of Eosinophilic Esophagitis in Childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(1):107-18.
- Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(1):3-20.
- Gorter RR, Heij HA, Van der Voorn JP, et al. Eosinophilic esophagitis after esophageal atresia: is there an association? Case presentation and literature review. *J Pediatr Surg* 2012;47(6):e9-13.
- Pedersen RN, Markow S, Kruse-Andersen S, et al. Esophageal Atresia: Gastroesophageal functional follow-up in 5-15 years old children. *J Pediatr Surg* 2013;48(12):2487-95.
- Gottrand M, Michaud L, Sfeir R, et al. Motility, digestive and nutritional problems in Esophageal Atresia. *Paediatr Respir Rev* 2016;19:28-33.
- Krishnan U. Eosinophilic Esophagitis in Children with Esophageal Atresia. *Eur J Pediatr Surg* 2015;25(4):336-44.
- Dellon E, Liacouras C. Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2014;147(6):1238-54.
- Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108(5):679-92.
- Furuta GT, Katzka D. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med* 2015;373(17):1640-8.
- Pierre R, Guisande A, Sifontes L, et al. Diagnóstico y tratamiento de la esofagitis eosinofílica en niños. Revisión de la literatura y recomendaciones basadas en la evidencia. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica (SLAGHNP). *Acta Gastroenterol Latinoam* 2015;45(3):263-71.
- Kia L, Hirano I. Advances in the endoscopic evaluation of eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2016;32(4):325-31.
- Muir AB, Merves J, Liacouras CA. Role of Endoscopy in Diagnosis and Management of Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2016; 26(1):187-200.
- Smith N. Oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Early Hum Dev* 2014;90(12):947-50.
- García H, Gutiérrez MF. Manejo multidisciplinario de los pacientes con atresia de esófago. *Bol Med Hosp Infant Mex*

- 2011;68(6):467-75.
15. Holland A, Fitzgerald D. Oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula: current management strategies and complications. *Paediatr Respir Rev* 2012;11(2):100-7.
 16. Kinottenbelt G, Skinner A, Seefelder C. Tracheo-oesophageal fistula (TOF) and oesophageal atresia (OA). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010;24(3):387-401.
 17. Shah R, Varjavandi V, Krishnan U. Predictive factors for complications in children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Dis Esophagus* 2015;28(3):216-23.
 18. Dhaliwal J, Tobias V, Sugo E, et al. Eosinophilic esophagitis in children with esophageal atresia. *Dis Esophagus* 2014;27(4):340-7.
 19. Krishna U, Mousa H, Dall'Oglio L, et al. ESPGHAN-NASPGHAN Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children with Esophageal Atresia- Tracheoesophageal Fistula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63(5):550-70.
 20. Lemoine C, Aspirot A, Le Henaff G, et al. Characterization of esophageal motility following esophageal atresia repair using high-resolution esophageal manometry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(6):609-14.
 21. Kassabian S, Baez-socorr V, Sferra T, et al. Eosinophilic esophagitis in patients with esophageal atresia and chronic dysphagia. *World J Gastroenterol* 2014;20(47):18038-43.
 22. Yamada Y, Nishi A, Kato M, et al. Esophagitis with Eosinophil Infiltration Associated with Congenital Esophageal Atresia and Stenosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;161(Suppl 2):159-63.
 23. Batres LA, Liacouras C, Schnauffer L, et al. Eosinophilic esophagitis associated with anastomotic strictures after esophageal atresia repair. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35(2):224-6.
 24. Oliveira C, Zamakhshary M, Marcon P, et al. Eosinophilic esophagitis and intermediate esophagitis after tracheoesophageal fistula repair: a case series. *J Pediatr Surg* 2008;43(5):810-4.
 25. Chan LJ, Tan L, Dhaliwal J, et al. Treatment outcomes for eosinophilic esophagitis in children with esophageal atresia. *Dis Esophagus* 2016;29(6):563-71.