

ARTIGO DE REVISÃO

Gastreenterite eosinofílica

Autores: S. R. Nobre ⁽¹⁾, T. Silva ⁽²⁾, J. E. Pina Cabral ⁽³⁾

^(1,2) Unidade de Gastreenterologia do Centro Hospitalar de Cascais

⁽³⁾ Serviço de Gastreenterologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO | A gastreenterite eosinofílica é uma doença rara, caracterizada pela presença de infiltrado inflamatório eosinofílico em, pelo menos, um segmento do aparelho digestivo. A apresentação clínica é heterogénea, dependendo da localização, extensão e profundidade do processo inflamatório na parede do tubo digestivo. Pode haver associação com alergias e eosinofilia periférica. Os achados imagiológicos e endoscópicos são variáveis e inespecíficos, contribuindo somente para apoiar o diagnóstico. O tratamento da gastreenterite eosinofílica assenta fundamentalmente na corticoterapia. O prognóstico é globalmente favorável, sem risco acrescido de neoplasia gastrointestinal.

SUMMARY | *Eosinophilic gastroenteritis is a rare disorder, characterized by eosinophilic infiltration of any part of the gastrointestinal tract. Clinical presentation is heterogeneous, depending on the site, length and depth of inflammation in the intestinal wall. Allergies and peripheral eosinophilia may be present. Radiographic and endoscopic findings are variable, nonspecific and only contribute to support the diagnosis. Corticosteroids are the mainstay of therapy. Prognosis is good and there is no increased risk of gastrointestinal malignancy.*

GE - J Port Gastreenterol 2009; 15: 13-18

Recebido para publicação: 18/12/2007

Aceite para publicação: 26/09/2008

INTRODUÇÃO

Em 1937, Kaijser descreveu o primeiro caso de gastreenterite eosinofílica (GE), definindo-a como um infiltrado eosinofílico do aparelho digestivo associado a eosinofilia periférica ⁽¹⁾. Posteriormente, a definição de GE foi reformulada e os critérios de diagnóstico actualmente aceites são a presença de sintomatologia do foro gastrointestinal e a identificação de infiltrado inflamatório com predomínio de eosinófilos nas biopsias, mediante exclusão de outras doenças associadas a eosinofilia tecidual e de envolvimento de órgãos e sistemas para além do aparelho digestivo ⁽²⁻⁴⁾.

A designação "gastreenterite eosinofílica" é de certa forma incorrecta, na medida em que pode haver envolvimento isolado ou concomitante de qualquer segmento do aparelho digestivo. Para além disso, os segmentos atingidos podem variar ao longo do tempo. Na verdade, alguns autores empregam o termo "doenças gastrointestinais eosinofílicas primárias", para englobar todo o espectro de apresentação da doença ^(2,3,5).

ETIOPATOGENESE

A etiopatogénese da GE não se encontra ainda devidamente esclarecida. A mucosa gastrointestinal desempenha uma função de barreira estrutural e dispõe de um sistema imunitário capaz de manter a homeostase imunológica entre o hospedeiro, a flora intestinal e numerosos antígenos. Os eosinófilos são componentes do sistema imunitário gastrointestinal, encontrando-se habitualmente nas placas de Peyer e na lâmina própria do estômago, intesti-

no delgado, cego e cólon^[6]. Em condições normais, o epitélio esofágico é desprovido destas células^[7].

Admite-se que em indivíduos predispostos, com perda da integridade da barreira intestinal, determinados antígenos atravessam a mucosa e induzem a desgranulação dos mastócitos, com libertação de substâncias quimiotáticas para os eosinófilos^[2,5]. Estes são produzidos na medula óssea e libertados na circulação sanguínea através de um processo complexo em que intervêm múltiplos mediadores, desempenhando um papel fundamental a interleucina (IL)-5 e as eotaxinas (quimiocinas que interagem especificamente com os eosinófilos mediante ligação ao receptor CCR3)^[6,8]. Diversos estudos com modelos animais indicam que a IL-5 e a eotaxina controlam etapas distintas no desenvolvimento da eosinofilia gastrointestinal. A IL-5 regula sobretudo os níveis circulantes de eosinófilos, ao passo que a eotaxina tem um papel crucial no recrutamento dos eosinófilos para os tecidos^[3,4]. Com base nestes achados, Hogan et al. admitiram que a presença de infiltrado eosinofílico tecidual em doentes sem eosinofilia periférica, pode ser explicada por um excesso de produção de eotaxina relativamente à IL-5^[8].

A interacção dos eosinófilos circulantes com o endotélio vascular, com migração subsequente para o tubo digestivo, depende de diversas moléculas de adesão. A molécula de adesão celular da mucosa adressina (MAdCAM-1) é expressa pelas células endoteliais da lâmina própria do intestino delgado e pelas placas de Peyer. A integrina $\alpha 4\beta 7$ é um receptor de adesão expresso pelos eosinófilos. Estudos com modelos animais indicam que a interacção entre ambos é decisiva na indução da eosinofilia gastrointestinal^[3,4]. O padrão de migração dos eosinófilos parece ser diferente no intestino delgado e no cólon, admitindo-se que outras moléculas de adesão possam estar envolvidas neste processo^[6].

Face a determinados estímulos (alergenos, antígenos alimentares, enxertos ou vírus), os eosinófilos libertam múltiplas citoci-

nas reguladoras e pró-inflamatórias (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, factor estimulante de colónias de granulócitos-macrófagos [GM-CSF], factor de necrose tumoral [TNF]- α), quimiocinas (eotaxina) e mediadores lipídicos (leucotrieno C4). Podem lesar directamente os tecidos, mediante libertação de proteínas tóxicas, como a proteína básica major (MBP) e a peroxidase eosinofílica, que contribui para a produção de radicais livres de oxigénio. Os eosinófilos também actuam como apresentadores de antígenos, nomeadamente às células T. Ademais, têm a capacidade de perpetuar o processo patogénico, na medida em que produzem factores de sobrevivência (GM-CSF), substâncias quimiotáticas autócrinas (eotaxina) e proteínas que reforçam a desgranulação dos mastócitos (MBP)^[3,4].

Desconhece-se o factor desencadeante do processo inflamatório na GE. Foi equacionada a hipótese de causa alérgica (reação de hipersensibilidade de tipo 1 a determinados antígenos alimentares), com base na incidência de história pessoal e/ou familiar de atopia, associação com intolerância ou alergias alimentares, presença de eosinofilia periférica e tecidual, aumento dos níveis séricos de IgE e boa resposta à corticoterapia. No entanto, apenas em alguns casos de GE do adulto foi confirmada alergia a antígenos da dieta e, para além disso, a remoção dos agentes agressores implicados raramente conduz à remissão completa da doença. Admite-se que alguns casos de GE possam surgir como consequência da exposição da mucosa intestinal a outros antígenos, designadamente agentes infecciosos^[2].

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A GE é uma entidade rara e, provavelmente, subdiagnosticada^[2,7], encontrando-se descritos cerca de 300 casos^[5,9]. Afecta crianças e adultos, geralmente entre a terceira e a quinta décadas de vida. Atinge ambos os sexos, embora alguns autores refiram uma ligeira preponderância no sexo masculino^[2,5].

Caracteriza-se pela presença de intenso infiltrado inflamatório eosinofílico em, pelo menos, um segmento do aparelho digestivo, desde o esófago até ao recto, sendo

mais frequentemente atingidos o estômago e o intestino delgado^[2,5,7]. Numa revisão de 220 casos de GE, demonstrou-se que o estômago é o órgão mais comumente envolvido (43%), seguido pelo íleon (33%), jejuno (31%), duodeno (31%), cólon e recto (11%), vesícula biliar (3%), fígado (2%), esófago (1,3%), baço (1,3%), pâncreas (1,3%) e apêndice ileocecal (1,3%)^[5]. Foi, de igual modo, descrito o envolvimento das vias biliares, correspondente, na mesma série, a 0,5% dos casos^[5,10,11].

A doença pode ser classificada com base nos achados anatomo-patológicos, consoante a profundidade do infiltrado inflamatório na parede do tubo digestivo, com atingimento predominante da mucosa, da muscular ou da serosa. As três categorias correspondem a três síndromas clínicas distintas, embora exista com frequência envolvimento de mais do que uma camada da parede^[5].

A doença da mucosa é a forma mais comum, com uma prevalência de 25-100%. Caracteriza-se pela presença de aglomerados de eosinófilos limitados à mucosa e à submucosa. Do ponto de vista clínico, traduz-se por náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia. Nalgumas situações podem ser evidentes má-absorção, anemia ferropénica e enteropatia com perda de proteínas^[2,4,5,7].

A doença da camada muscular ocorre em 13-70% dos casos e caracteriza-se por inflamação da muscularis própria, com espessamento parietal. Manifesta-se com sintomatologia oclusiva, nomeadamente obstrução pilórica ou intestinal^[2,5,7].

A doença da serosa é a forma mais rara; surge em cerca de 10-40% dos casos e, de acordo com alguns autores, é mais frequente nas mulheres em idade fértil. Apresenta-se tipicamente com ascite eosinofílica e, de um modo geral, todas as camadas da parede intestinal estão envolvidas^[2,5,7,9].

A esofagite eosinofílica (EE) é actualmente considerada uma entidade clínico-patológica distinta, caracterizada por sintomas de disfunção esofágica e presença de pelo menos 15 eosinófilos por campo nas biopsias do esófago, mediante exclusão de doença do refluxo gastroesofágico

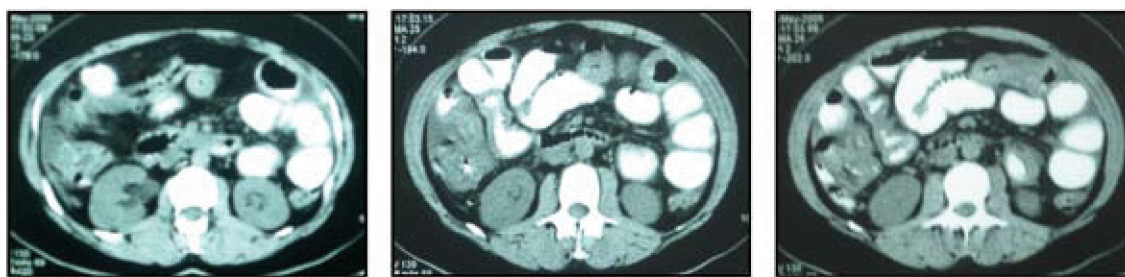


FIGURA 1 | Tomografia computadorizada abdomino-pélvica revelando espessamento parietal das ansas ileais distais, cego e cólon ascendente em doente com gastreenterite eosinofílica.

(ausência de resposta à terapêutica otimizada com inibidor da bomba de prótons ou pHmetria esofágica normal)⁽¹²⁾. Manifesta-se com disfagia para sólidos, com carácter intermitente e prolongado, associando-se por vezes a impacção alimentar. Também se pode apresentar com epigastralgias e sintomas típicos de refluxo gastroesofágico. Os doentes são maioritariamente adultos jovens do sexo masculino^(3,12-17).

Raramente, o infiltrado eosinofílico na parede duodenal pode condicionar obstrução do canal de Wirsung e desencadear pancreatite aguda sintomática recorrente. Alguns autores documentaram a associação de GE e infiltrado eosinofílico pancreático, sem pancreatite aguda, o que foi designado como pancreatite eosinofílica. Também foi descrita pancreatite eosinofílica isolada, apresentando-se na maior parte dos casos com uma massa pancreática^(2,18).

Trata-se, portanto, de uma doença heterogénea na apresentação clínica, sendo necessário um elevado índice de suspeição para estabelecer o diagnóstico⁽⁷⁾.

A GE pode ocorrer em simultâneo com o lúpus eritematoso sistémico⁽¹⁹⁾. Também foi descrita a associação com doença celíaca⁽²⁰⁾.

Documenta-se história pessoal ou familiar de alergias em 25-75% dos casos, consoante as séries. As alergias alimentares ou a factores ambientais podem manifestar-se com reacções gastrointestinais, cutâneas ou respiratórias^(2-4,7,9).

INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR

1. Laboratório

Pode haver eosinofilia periférica em 50-

100% dos casos, não sendo considerada um critério de diagnóstico. Habitualmente, a doença da serosa cursa com eosinofilia acentuada (cerca de 8000 células/ μ L). Na doença da mucosa a contagem absoluta de eosinófilos ronda as 2000 células/ μ L e na doença da muscular este valor é de aproximadamente 1000 células/ μ L. Contudo, estas cifras podem sofrer flutuações ao longo do tempo^(2-5,7,9).

Pode sobrevir anemia ferropénica, como consequência da perda de sangue oculto nas fezes, na doença da mucosa. O envolvimento predominante da mucosa também pode determinar má-absorção intestinal, com hipoalbuminémia (20-30%) e esteatorreia clinicamente evidente (20-30%). Pode haver elevação moderada da velocidade de sedimentação^(2,5).

As fezes devem ser analisadas para pesquisa de ovos, quistos e parasitas, obtendo-se máxima acuidade diagnóstica se forem colhidas três amostras com intervalos de dois a três dias. Podem ser detectados cristais de Charcot-Leyden nas fezes, mas desconhece-se a sua sensibilidade e especificidade para o diagnóstico⁽²⁾.

2. Imagiologia

Os achados imagiológicos da GE são variáveis (dependendo da localização e da extensão da doença) e inespecíficos. Em pelo menos 40% dos casos não se detectam quaisquer alterações. Na doença da mucosa, o trânsito esófago-gastro-duodenal, o trânsito intestinal ou a tomografia computadorizada (TC) podem revelar espessamento das pregas da mucosa, com ou sem nodularidade, pólipos, estreitamento luminal e ulcerações (Figura

1). Na doença da muscular pode haver estenose, rigidez e dismotilidade do tubo digestivo, sendo a estenose pilórica um achado relativamente frequente. Na doença da serosa, a ascite é detectável na ecografia abdominal ou na TC^(2,5,7,9).

3. Endoscopia digestiva

Endoscopicamente, pode não haver alterações macroscópicas da mucosa ou podem identificar-se aspectos incaracterísticos, englobando pregas mucosas espessadas, nodularidade, hiperémia, friabilidade, erosões focais e ulcerações^(2,5). Nos casos suspeitos recomenda-se a realização de pelo menos seis biopsias, em diversas áreas do estômago e intestino delgado, mesmo em mucosa de aspecto normal, uma vez que a doença pode ter uma distribuição focal e atingir diferentes camadas da parede. Na suspeita de parasitose deve ser colhido aspirado duodenal para exame histológico. Devem ser repetidas biopsias nos doentes com sintomatologia gastrointestinal crónica inexplicada e eosinofilia periférica, em que as biopsias iniciais e os outros exames complementares não conduziram ao diagnóstico^(2,5,7,9). As biopsias da mucosa podem não ser úteis para estabelecer o diagnóstico, em particular na doença confinada à camada muscular. Neste caso, poderão ser necessárias biopsias profundas, colhidas por via laparoscópica^(2,9,21).

Têm sido descritos diversos achados endoscópicos associados a EE, nomeadamente estenoses, anéis circulares fixos ou transitórios, estrias longitudinais na mucosa,

edema e exsudato esbranquiçado, entre outros ^(12,17).

4. Histologia

Do ponto de vista histológico, a doença caracteriza-se pela presença de edema e infiltrado inflamatório de predomínio eosinofílico. Também pode haver necrose e regeneração dos epitélios glandular e de superfície ⁽²⁾. Um infiltrado eosinofílico, na mucosa, constituído por 10-50 células por campo, é sugestivo de GE (Figura 2). A identificação de eosinófilos na submucosa, na muscularis própria ou na serosa é sempre patológica ⁽⁹⁾.

Uma densidade de eosinófilos igual ou superior a 15 por campo é considerada o limite mínimo para estabelecer o diagnóstico de EE ⁽¹²⁾. A presença de hiperplasia da camada basal da mucosa, alongamento papilar, micro-abcessos constituídos por eosinófilos, fibrose da lâmina própria e distribuição preferencial do infiltrado eosinofílico na porção superior do epitélio pavimentoso, apoiam este diagnóstico. Na EE, as biopsias gástricas e duodenais são normais ^(12,17).

5. Diagnóstico de alergia

Os testes cutâneos (SPT – “skin prick test” e RAST – “radioallergosorbent test”) detectam anticorpos IgE específicos para determinados alérgenos, inalados ou ingeridos, e constituem um meio de diagnóstico de eventuais alergias. Os resultados destes testes devem ser interpretados cuidadosamente, em virtude da falta de sensibilidade e especificidade e da elevada taxa de falsos-positivos. O diagnóstico das alergias não mediadas por IgE assenta em provas terapêuticas, com avaliação da resposta à ingestão de alimentos seleccionados ou a dietas restritivas ^(2-4,7,9). Os níveis totais de globulinas séricas são geralmente normais nos adultos, mas os valores de IgE podem estar aumentados em até um terço das crianças afectadas ⁽²⁵⁾. Estes doentes podem apresentar estigmas de doença atópica, designadamente eczema, rinite, pólipos nasais e pieira ⁽⁷⁾.

da GE devem ser equacionadas as doenças que cursam com eosinofilia periférica e/ou tecidual (Quadro I) ^(2,5,7).

Diversos fármacos e toxinas têm sido implicados no aparecimento de eosinofilia gastrointestinal, nomeadamente os sais de ouro, L-triptofano, azatioprina, gemfibrozil, enalapril e carbamazepina ^(2,5,7). Recentemente, foi descrito um caso de colite eosinofílica induzido pela clozapina ⁽²²⁾. O cotrimoxazol pode desencadear ascite eosinofílica ^(2,7).

Pode ocorrer eosinofilia gastrointestinal e/ou periférica após transplantes hepáticos [estudo efectuado numa população pediátrica] e medular ^(23,24).

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Em alguns casos de GE com envolvimento predominante da mucosa e identificação de intolerância ou alergia alimentar específicas, a manipulação da dieta poderá conduzir à remissão completa da doença, mas estas situações são pouco comuns ^(24,5). Na verdade, as dietas restritivas são habitualmente ineficazes e de difícil cumprimento. No entanto, em casos graves, corticodependentes ou corticorresistentes, uma dieta elementar ou alimentação parentérica poderão constituir alternativas ^(2,3,5,15).

O tratamento da GE baseia-se fundamentalmente na utilização de corticosteróides ^(2,5,7,25). Recomenda-se a prednisona oral (20-40 mg/dia), durante duas a seis semanas, com redução progressiva subsequente. Estes doentes são muito sensíveis à corticoterapia, de tal modo que a ausência de uma boa resposta inicial deve conduzir à re-definição do diagnóstico ⁽²⁵⁾.

A utilização de corticoterapia tópica foi

descrita recentemente e poderá comportar melhor relação risco/benefício ⁽²⁵⁾. Nos doentes com EE, a administração de propionato de fluticasona condiciona melhoria sintomática e histológica ^(3,14). Num estudo efectuado em crianças, duas em treze desenvolveram candidíase esofágica no decurso do tratamento tópico com fluticasona ^(3,7). Entretanto, as recomendações mais recentes colocam os corticosteróides sistémicos e tópicos como terapêutica de eleição na EE ⁽¹²⁾.

O budesonido poderá ser eficaz nos casos de GE com atingimento do íleon e cólon direito ^(7,25). Siewert et al. demonstraram a eficácia do budesonido num caso de enteropatia com perda de proteínas secundária a GE ⁽²⁶⁾.

Frequentemente, há necessidade de re-introduzir os corticosteróides, uma vez que as recidivas são comuns após a suspensão da terapêutica. Pode ser necessária corticoterapia de manutenção, em doses baixas, com risco acrescido de efeitos secundários, pelo que têm sido empregues outros fármacos, concomitantemente ou em alternativa. Os resultados são variáveis e até à data não existem estudos que permitam recomendar a sua utilização ^(2,5,7,25,27).

Em casos graves, corticodependentes ou corticorresistentes, os imunossuppressores (azatioprina ou 6-mercaptopurina) poderão constituir opções válidas ⁽³⁾.

O cromoglicato de sódio (estabilizador de membrana dos mastócitos) revelou-se eficaz em alguns casos de GE ^(2,7).

O cetotifeno é um anti-histamínico e inibidor dos mastócitos. Foi descrita a sua utilização em doentes com GE, com melhoria clínica, laboratorial e histológica ^(7,28).

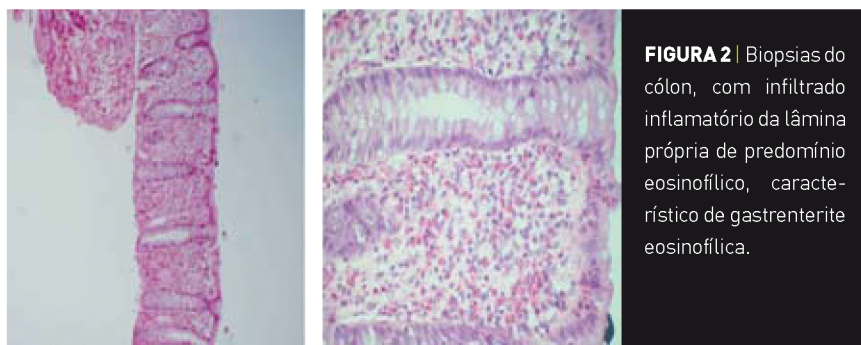


FIGURA 2 Biopsias do cólon, com infiltrado inflamatório da lâmina própria de predomínio eosinofílico, característico de gastrenterite eosinofílica.

O montelucaste (inibidor selectivo dos receptores do leucotrieno D4) parece ser seguro e eficaz como fármaco poupador de corticosteróides [7]. Quack et al. apresentaram um caso de GE difusa, com envolvimento de todas as camadas da parede intestinal, em que o recurso ao montelucaste permitiu a redução progressiva dos corticosteróides e a remissão a longo prazo da doença [27]. Num caso de GE prolongada, complicada com estenose esofágica, o montelucaste reduziu a eosinofilia periférica mas não melhorou os sintomas nem a histologia [29]. Um estudo efectuado em doentes com EE demonstrou benefício sintomático, sem melhoria da eosinofilia tecidual [15].

Estes medicamentos não são contemplados como opções terapêuticas nos casos de EE, de acordo com as actuais recomendações [12].

O uso de anticorpos monoclonais anti-IL-5 é recente. O mepolizumab resultou em melhoria clínica, laboratorial e histológica num caso de EE [15], mas a redução da eosinofilia periférica parece ser mais significativa do que a resolução histológica [30]. A utilização do anticorpo monoclonal SCH55700 em doentes com GE, traduziu-se em melhoria clínica e laboratorial. No entanto, houve aumento da eosinofilia periférica, com exacerbação dos sintomas, em todos os casos, ao cabo de sessenta a noventa dias após o tratamento [31].

Estão em curso estudos concernentes a novos fármacos, como os antagonistas da eotaxina-1 e do receptor CCR3 [7,8].

QUADRO I | Diagnóstico diferencial da gastrite eosinofílica

Diagnóstico diferencial
Parasitoses
Fármacos ou toxinas
Doenças do tecido conjuntivo
Vasculites
Mastocitose sistémica
Doença inflamatória intestinal
Doença celíaca
Carcinoma ou linfoma gastrintestinal
Doença do refluxo gastroesofágico
Síndrome hipereosinofílica
Granuloma eosinofílico
Pólipo fibróide inflamatório
Eosinofilia pós-transplante

A supressão ácida com inibidor da bomba de prótons desempenha um papel importante na avaliação diagnóstica dos enfermos com suspeita de EE. Por outro lado, alguns doentes com o diagnóstico de EE poderão desenvolver transitoriamente


sintomas de refluxo gastroesofágico e beneficiar desta terapêutica [12].

A dilatação endoscópica é útil para os doentes com EE sintomática que apresentam estenoses fixas condicionando impacção alimentar. Contudo, dado o risco de laceração da mucosa ou de perfuração, recomenda-se a instituição prévia de tratamento médico, sempre que possível [12].

A intervenção cirúrgica deve ser reservada para os casos de GE com oclusão ou perfuração. Pode haver recorrência dos sintomas, mesmo após ressecção do segmento do tubo digestivo lesado [2,4,5,21].

De um modo geral, a GE comporta-se como uma doença crónica, evoluindo com remissões e recidivas, embora haja registo de casos auto-limitados [2,3,5]. A idade mais jovem poderá ser um factor de risco para recidiva [4].

A maior parte dos doentes apresenta sintomas ligeiros a moderados, sem impacto significativo na qualidade de vida. O prognóstico é globalmente favorável, sem risco acrescido de neoplasia gastrintestinal [2,5,15].

Com vista à implementação de uma estratégia terapêutica adequada, dever-se-á ponderar o carácter benigno da doença, a necessidade de estudos que comprovem a eficácia dos agentes farmacológicos utilizados, permitindo estabelecer recomendações criteriosas, e a relação custo/benefício destes fármacos [15]. 

Correspondência

Sónia Rito Nobre

Unidade de Gastrenterologia
do Centro Hospitalar de Cascais
Apartado 132,
2751-953 Cascais
Telefone: 214827713
Fax: 214846852
E-mail: soninobre@hotmail.com

Bibliografia

1. Tetsuya M. Hypereosinophilic Syndrome vs Eosinophilic Gastroenteritis. *Internal Medicine* 2004; 43: 277-8.
2. Talley NJ. Eosinophilic gastroenteritis. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease - Pathophysiology / Diagnosis / Management*. Philadelphia. Saunders 2002; 1972-81.
3. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 11-28.
4. Chen M-J, Chu C-H, Lin S-C, Shih S-C, Wang T-E. Eosinophilic gastroenteritis: Clinical experience with 15 patients. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2813-16.
5. Brandwein SL, Friedman LS. Eosinophilic gastroenteritis. In: Brandt LJ eds. *Clinical Practice of Gastroenterology*. Philadelphia. Current Medicine, Inc. 1999; 552-8.

6. Kweon M-N, Kiyono H. Eosinophilic Gastroenteritis: A Problem of the Mucosal Immune System? *Current Allergy and Asthma Reports* 2003; 3: 79-85.
7. Khan S. Eosinophilic gastroenteritis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 177-98.
8. Hogan SP, Rothenberg ME. Review article: The eosinophil as a therapeutic target in gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1231-40.
9. Fenoglio LM, Benedetti V, Rossi C, Anania A, Wulfhard K, Trapani M, et al. Eosinophilic Gastroenteritis with Ascites – A Case Report and Review of the Literature. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1013-20.
10. Jimenez-Saenz M, Villar-Rodriguez JL, Torres Y, Carmona I, Salas-Herrero E, Gonzalez-Vilches J, et al. Biliary tract disease: a rare manifestation of eosinophilic gastroenteritis. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 624-27.
11. Whitaker IS, Gulati A, McDavid JO, Bugajska-Carr U, Arends MJ. Eosinophilic gastroenteritis presenting as obstructive jaundice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 407-9.
12. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133: 1342-63.
13. Parfitt JR, Gregor JC, Suskin NG, Jawa HA, Driman DK. Eosinophilic esophagitis in adults - distinguishing features from gastro-esophageal reflux disease: a study of 41 patients. *Mod Pathol* 2006; 19: 90-6.
14. Remedios M, Campbell C, Jones DM, Kerlin P. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 3-12.
15. Yan BM, Shaffer EA. Eosinophilic esophagitis: A newly established cause of dysphagia. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2328-34.
16. Ferguson DD, Foxx-Orenstein AE. Eosinophilic esophagitis: an update. *Diseases of the Esophagus* 2007; 20: 2-8.
17. Pasha SF, DiBaise JK, Kim HJ, De Petris G, Crowell MD, Fleischer DE, et al. Patient characteristics, clinical, endoscopic, and histologic findings in adult eosinophilic esophagitis: a case series and systematic review of the medical literature. *Diseases of the Esophagus* 2007; 20: 311-19.
18. Lyngbaek S, Adamsen S, Aru A, Bergenfeldt M. Recurrent Acute Pancreatitis Due to Eosinophilic Gastroenteritis - Case Report and Literature Review. *J Pancreas* 2006; 7: 211-17.
19. Barbie DA, Mangi AA, Lauwers GY. Eosinophilic gastroenteritis associated with systemic lupus erythematosus. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 883-6.
20. Butterfield JH, Murray JA. Eosinophilic gastroenteritis and gluten-sensitive enteropathy in the same patient. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 552-3.
21. Uenishi T, Sakata C, Tanaka S, Yamamoto T, Shuto T, Hirohashi K, et al. Eosinophilic Enteritis Presenting as Acute Intestinal Obstruction: A Case Report and Review of the Literature. *Digestive Surgery* 2003; 20: 326-29.
22. Karmacharya R, Mino M, Pirl WF. Clozapine-Induced Eosinophilic Colitis. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1386-7.
23. Romero R, Abramowsky CR, Pillen T, Smallwood GA, Heffron TG. Peripheral eosinophilia and eosinophilic gastroenteritis after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2003; 7: 484-8.
24. Ashida T, Shimada T, Kawanishi K, Miyatake J, Kanamaru A. Eosinophilic colitis in a patient with acute myeloid leukaemia after allogeneic bone marrow transplantation. *Int J Hematol* 2003; 78: 76-8.
25. Foroughi S, Prussin C. Clinical Management of Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *Current Allergy and Asthma Reports* 2005; 5: 259-61.
26. Siewert E, Lammert F, Koppitz P, Schmidt T, Matern S. Eosinophilic gastroenteritis with severe protein-losing enteropathy: successful treatment with budesonide. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 55-9.
27. Quack I, Sellin L, Buchner NJ, Theegarten D, Rump LC, Henning BF. Eosinophilic gastroenteritis in a young girl – long term remission under Montelukast. *BMC Gastroenterol* 2005; 5: 24-8.
28. Rosas Vargás MA, Moncayo Coello Y, García Cardenas E, Valencia Mayoral P, Sienra Monge JJ, del Río Navarro BE. Eosinophilic colitis – A Report of two cases with non conventional treatment. *Rev Alerg Mex* 2004; 51: 231-5.
29. Daikh BE, Ryan CK, Schwartz RH. Montelukast reduces peripheral blood eosinophilia but not tissue eosinophilia or symptoms in a patient with eosinophilic gastroenteritis and esophageal stricture. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 23-7.
30. Simon D, Braathen LR, Simon HU. Anti-interleukin-5 antibody therapy in eosinophilic diseases. *Pathobiology* 2005; 72: 287-92.
31. Kim YJ, Prussin C, Martin B, Law MA, Haverty TP, Nutman TB, et al. Rebound eosinophilia after treatment of hypereosinophilic syndrome with monoclonal anti-IL-5 antibody SCH55700. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1449-55.