




Eozinofilni ezofagitis – što smo do danas naučili?

Eosinophilic esophagitis – what have we learned so far?

Orjena Žaja^{1,2,3} , Vedrana Čović³, Matea Crnković Ćuk¹, Barbara Perše¹

¹Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

²Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

³Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Ključne riječi

EOZINOFILNI EZOFAGITIS;
EZOFAGEALNA EOZINOFILIJ;
INHIBITORI PROTONSKE PUMPE;
KLINIČKE MANIFESTACIJE;
NUTRITIVNA ALERGIJA

Key words

EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS;
ESOPHAGEAL EOSINOPHILIA;
PROTON PUMP INHIBITORS;
CLINICAL MANIFESTATION;
FOOD ALLERGY

SAŽETAK. Eozinofilni ezofagitis (EoE) trenutno se definira kao kronična, imunološki posredovana progresivna bolest jednjaka, obilježena eozinofilnom infiltracijom i kliničkim simptomima disfunkcije jednjaka. Nutritivni alergeni prema dosadašnjim spoznajama imaju dominantnu ulogu u posredovanju imunološke reakcije. EoE je prvi puta opisan u literaturi krajem prošlog stoljeća, brojni dokazi potvrđuju kako se radi o novom entitetu, a ne o boljem prepoznavanju bolesti. Prateći epidemiološke trendove atopije općenito, bilježi se značajan porast učestalosti broja oboljelih kod kojih često postoji osobna ili obiteljska anamneza atopijskih poremećaja, poput astme, ekcema, rinitisa i anafilaksije na hranu. EoE se može javiti u bilo kojoj dobi, već od dojenačkog perioda. Klinička prezentacija podrazumijeva čitav spektar dobro uvjetovanih simptoma i znakova zahvaćanja probavne cijevi. Neliječena bolest dovodi do trajnih oštećenja funkcije jednjaka, vezivnog pretvaranja tkiva s posljedičnom stenozom. Dijagnostički i terapijski pristup doživio je brojne i značajne izmjene, no temelj potvrde dijagnoze ostaje histološka analiza sluznice jednjaka. Za sada ne postoji valjani biomarker koji bi mogao zamijeniti biopsiju i omogućiti neinvazivno praćenje bolesnika. Stoga jedan od najvećih izazova u liječenju djece i adolescenata s EoE, predstavlja veliki broj endoskopija nužnih za procjenu aktivnosti bolesti. U pedijatrijskih bolesnika koriste se različite mogućnosti liječenja; farmakoterapija inhibitorima protonske pumpe i topičkim kortikosteroidima, dijetoterapija, te endoskopska dilatacija kod stenozе. Recentne smjernice razmatraju eozinofiliju jednjaka koja reagira na inhibitore protonske pumpe kao dio spektra EoE, a potonje pozicioniraju u prvu liniju liječenja. Unatoč dramatičnom napretku razumijevanja patogeneze i evolucije bolesti u relativno kratkom vremenu od prvog opisa EoE pred tri desetljeća, mnoga otvorena pitanja ostaju nerazjašnjena.

SUMMARY. Eosinophilic esophagitis (EoE) is currently defined as a chronic, immune-mediated progressive disease of the oesophagus, characterized by eosinophilic infiltration and symptoms of oesophageal dysfunction. Food-based allergens have a dominant role in mediating the immune response. It is a new entity, first described in the literature at the end of the last century. The scientists confirmed that EoE is a new phenomenon and not a better recognition due to new diagnostic methods. Following the atopy epidemiological trends in general, there is a significant increase in EoE incidence. Patients often have a personal or family history of atopic disorders, such as asthma, eczema, rhinitis, and food anaphylaxis. EoE can occur at any age, with different age-dependent clinical manifestations. Untreated disease leads to permanent damage of the esophageal function, connective tissue transformation with consequent stenosis. The diagnostic and therapeutic approach has undergone numerous and significant changes, but the basis for confirming EoE remain histological analysis of the oesophageal mucosa. Still, there is no valid biomarker that could replace oesophageal biopsy and thus allow non-invasive methods to monitor patients. Therefore, one of the biggest challenges in the treatment of children and adolescents is the large number of endoscopies necessary to monitor disease activity. Various treatment options have been used in paediatric patients, including proton pump inhibitors, elimination diets, ingested topical steroids, and endoscopic dilations. More recently, oesophageal eosinophilia that responds to a proton pump inhibitor and EoE have been considered as part of the same spectrum, and proton pump inhibitors are considered the first line in the treatment. Despite dramatic advances in understanding the pathogenesis and evolution of disease in the relatively short period of time since the discovery and first description of EoE three decades ago, many open questions remain unresolved.

Eozinofilni ezofagitis (EoE) posljednjih se godina sve češće prepoznaje u pedijatrijskoj populaciji. Prvi zapisi datiraju pred 4 desetljeća (Picus 1981), dok se kao zaseban kliničko-patološki entitet definira ranih 1990-ih¹. EoE je kronična imunološki posredovana progresivna bolest, obilježena dobro uvjetova-

Adresa za dopisivanje:

Doc. prim. dr. sc. Orjena Žaja, dr. med.,
<https://orcid.org/0000-0003-3987-8008>
Klinika za pedijatriju, KBC sestre milosrdnice,
Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb, Hrvatska,
e-pošta: orjena.zaja@kbcsm.hr

nim simptomima i znakovima disfunkcije jednjaka te histološki eozinofilnom upalom^{2,3}. U zadnjoj dekadi svjedočimo porastu incidencije i prevalencije bolesti koja postaje vodeći uzrok disfagije u djece i mladih odraslih^{4,5}. Dijagnostičko-terapijske smjernice kontinuirano evoluiraju. Najveću promjenu bilježe inhibitori protonske pumpe (IPP), koji od isključnog dijagnostičkog kriterija postaju prva linija terapije. Nužnost potvrde dijagnoze biopsijom nameće potrebu pronalaska neinvazivnih biomarkera aktivnosti bolesti^{2,6,7}. Unatoč dramatičnom napretku razumijevanja bolesti u relativno kratkom vremenu, mnoga pitanja ostaju otvorena^{8,9}. Cilj rada je prikazati recentne spoznaje i povećati vidljivost EoE među pedijatrima kako bi se izbjegla odgođena dijagnoza koja može rezultirati fibrostenozom.

Epidemiologija

Isprva smatran rijetkim poremećajem, EoE zbog iznenađujućeg porasta učestalosti posljednjih godina postaje epidemiološki relevantna bolest. Točnu učestalost i prevalenciju teško je utvrditi, sa značajnim geografskim razlikama^{5,9}. Nakon prvih opisa u Sjevernoj Americi i Europi, EoE je danas globalni fenomen, stopa usporedivih s Crohnovom bolesti^{4,10}. Procijenjena incidencija u djece iznosi 4–6.6/100.000, ukupna skupna (engl. *pooled*) prevalencija 19.1–34/100.000. Češći je u muških (3:1) neovisno o dobi, vrška pojavnosti između 20–40 godina^{9–13}. Svaki dramatični porast incidencije nove bolesti nameće pitanje radi li se o stvarnom porastu ili povećanoj svjesnosti o bolesti koja je oduvijek među nama relativno stabilne epidemiološke distribucije? Umjeren porast stope biopsije jednjaka zadnjih godina, neuporedivo je manji od stope porasta biopsija s dijagnostički značajnom eozinofilijom. To se može objasniti isključivo stvarnim porastom pojavnosti, sukladno konzistentnim potvrđama brojnih epidemioloških studija iz razvijenih zemalja^{13,14}. Iako su razlozi trenda još nejasni, ubrzana pojava unutar relativno kratkog intervala snažno govori u prilog važne uloge okoliša⁸.

Etiopatogeneza

Usprkos dramatičnom napretku razumijevanja, etiopatogeneza EoE ostaje enigmatična⁸. Dokazi govore u prilog multifaktorijalne etiologije, a trenutačna paradigma podrazumijeva kompleksan međuodnos genske predispozicije, imunodisregulacije i čimbenika okoliša¹⁵. Predisponirane osobe izložene okolišnim alergenima razvijaju kronični upalni odgovor posredovan urođenim i specifičnim imunitetom koji uključuje eozinofile, mastocite, dendritičke stanice, bazofile, T i B limfocite, imunoglobuline i medijatore upale poput interleukina (IL), –4, –5 i –13. Nekoliko citoki-

na i kemokina potiču reakcije specifične za hranu, tijekom kojih lokalna proizvodnja IgE, ali i IgG4 može imati važnu ulogu. IgG4 posredovan EoE možda predstavlja zaseban fenotip^{16,17}. Patogenetska uloga signalnih putova ovisnih o receptorima za prepoznavanje mikroba, potakla je hipotezu o mogućoj ulozi mikrobiote jednjaka, općenito značajno skromnije od ostalih dijelova probavne cijevi. U razvijenoj bolesti mijenja se sastav mikrobiote, no daleko smo od spoznaje uzročno-posljedične veze ovih promjena i nije moguće zamisliti racionalne intervencije za modulaciju mikrobiote^{18,19}.

EoE je novi član atopijskog marša, dijagnosticiran obično u kasnijoj fazi progresije²⁰. Nedavna pedijatrijska studija europske kohorte 'RetroPEER', potvrdila je mlijeko i jaja kao najčešći uzročni alergen²¹. Iako se smatra da alergeni hrane potiču Th2 upalni odgovor, rastu dokazi o ulozi aeroalergena i postojanju pratećih atopijskih bolesti; alergijskog rinitisa, astme, IgE-posredovane nutritivne alergije (FA) i atopijskog dermatitisa. Bliska interakcija ovih organ-specifičnih bolesti otvara mogućnost zajedničkih uzročnih antigena⁶. Atopijske bolesti neovisno i kumulativno povećavaju rizik za EoE; do 9x u djece s IgE-FA. Rastu uvjerenja o postojanju različitih puteva atopijskog marša u pojedina pod utjecajem interakcije genskih, okolišnih i psihosocijalnih čimbenika. Razumijevanje ovih razlika moglo bi omogućiti identificiranje agensa/alergena i potencijalnih događaja iz djetinjstva kao pokretača patogenetskog slijeda^{20,22}.

Geni prema procjenama doprinose patogenezi EoE oko 14.5% obzirom na podudarnosti u blizanaca (58% monozigotnih, 36% dvojajčanih). Do danas je 31 neovisni lokus rizika povezan s EoE, većina utječe na Th2 posredovan imunološki odgovor ili integritet epitelne barijere^{16,17}.

Okolišni čimbenici doprinose varijacijama nasljeđa oko 81%. Uključuju febrilitet trudnice, prijevremeni porod, carski rez, primjenu antibiotika i antisekretornih lijekova u dojenčadi, vrstu i vrijeme izlaganja oralnim i aeroalergenima te poremećaj mikrobiote nakon fizioloških događaja (porod). Pretpostavljeni zaštitni čimbenici su kućni krznjeni ljubimci i terapija nesteroïdним protuupalnim lijekovima dok o ulozi infekcije *Helicobacter pylori* postoje kontroverzna izvješća^{23–25}. EoE se može javiti kao komplikacija sublingvalne i oralne imunoterapije²⁶.

Oslikavajući koncepte drugih imunološki posredovanih kroničnih bolesti, vjerojatno nećemo otkriti 'jedan i jedini' temeljni patogenetski čimbenik, već relativni doprinos i važnost endogenih (genetika, aberantni imunološki odgovor) i vanjskih čimbenika (nutritivni ili aeroalergeni) te događaja ranog djetinjstva koji se bitno razlikuju među pojedincima s EoE⁸.

TABLICA 1. DOBNO UVJETOVAN SPEKTAR SIMPTOMA U PEDIJATRIJSKOM EOZINOFILNOM EZOFAGITISU; PRILAGOĐENO PREMA (10).
TABLE 1. AGE DEPENDENT CLINICAL SYMPTOMS IN PEDIATRIC EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS; BASED ON (10).

Dojenčad/mala djeca / Infant/toddlers	Djeca školske dobi / Children	Adolescenti / Adolescents
slabije napredovanje na tjelesnoj masi (medijan 2.0 g) / failure to thrive (median 2.0 yr)	otežano gutanje – disfagija / dysphagia	otežano gutanje – disfagija (medijan 13.4 g) / dysphagia (median 13.4 yr)
odbijanje obroka / food refusal	bolno gutanje – odinofagija / odynophagia	bolno gutanje – odinofagija (medijan 13.4 g) / odynophagia (median 13.4 yr)
povraćanje / vomiting	impakcija bolusa hrane / food impactions	impakcija bolusa hrane (medijan 16.8 g) / food impaction (median 16.8 yr)
zagrcavanje zalogajem hrane / choking with meals	zagrcavanje zalogajem hrane / choking with meals	izbjegavanje hrane / food avoiding
dugotrajno žvakanje zalogaja / excessive mastication	dugotrajno žvakanje zalogaja / excessive mastication	tvrdokorna piroza / intractable heartburn
poremećaj spavanja / sleep disturbance	bolovi u trbuhu / abdominal pain	regurgitacija (medijan 12.0 g) / regurgitation (median 12.0 yr)
	bolovi u prsištu / chest pain	mučnina (medijan 12.0 g) / nausea (median 12.0 yr)
	grlobolja / throat pain	bol iza prsne kosti / retrosternal pain
	povraćanje/regurgitacija (medijan 8.1 g) / vomiting/regurgitation (median 8.1 yr)	epigastrična bol (medijan 12.0 g) / epigastric pain (median 12.0 yr)
	mučnina / nausea	averzija prema hrani / food aversion/anxiety
	poremećaj spavanja / sleep disturbance	
	smanjen apetit / decreased appetite	

Klinička slika i evolucija bolesti

Od prvog opisa, EoE se definira kao kliničko-patološki entitet¹. Javlja se u svim dobnim skupinama i klinička prezentacija ovisi o sposobnosti pojedinca da opiše simptome disfunkcije jednjaka²⁷. Jednjak je skriveni organ, a upalni proces u EoE rijetko izaziva **sistemsne učinke**, stoga klinički dio dihotomne definicije podrazumijeva gotovo isključivo simptome. **Fizikalni pregled** i laboratorijski nalazi su neupadljivi²⁸. **Patološki** dio definicije podrazumijeva histološki nalaz eozinofilne infiltracije sluznice jednjaka. Kako u mnogim okolnostima može postojati prolazna eozinofilija, kronicitet je daljnji element nužan za dijagnozu²⁸. **'Simptomi disfunkcije jednjaka'** krovni su pojam kliničke manifestacije¹⁴. Slijede hijerarhijski i piramidalni obrazac od ranog djetinjstva do odrasle dobi (tablica 1). U dojenčadi i male djece javlja se širok spektar nespecifičnih simptoma. Povraćanje se javlja intermitentno, nevezano za jelo i rijetko <6 mjeseci. Adolescenti većinom imaju tipične simptome, bolno/otežano gutanje krute hrane sve do impakcije, koja je tipičan i ponavljajući simptom²⁸. Bol u prsima nepovezanu s gutanjem, spontano ili nakon tjelovježbe/kiselih pića, ima >50% adolescenata²⁹. EoE može imitirati gastroezofagealnu refluksnu bolest-GERB. Simptomi mogu biti dugo prisutni prije postavljanja dijagnoze. Neki pacijenti imaju minimalne tegobe, tada treba analizirati obrazac jedenja. Sporo jedenje, dugo žvakanje, obilno

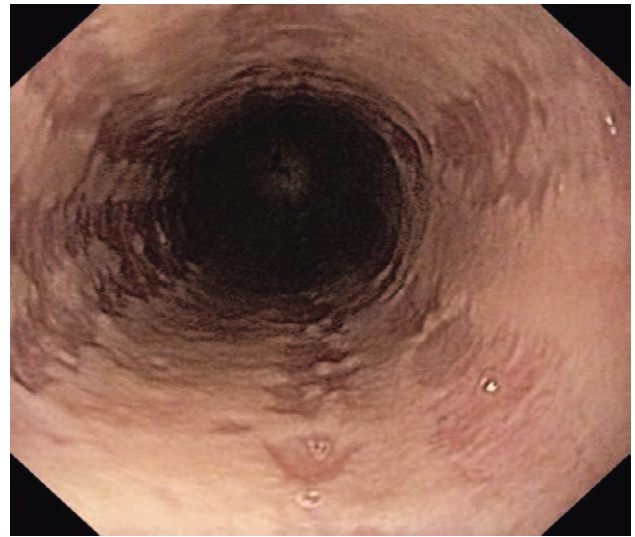
zalijevanje zalogaja tekućinom i izbjegavanje krute hrane mogu biti mehanizmi prilagodbe za ublažavanje tegoba, koji prikrivaju ili dodatno odgode dijagnozu^{10,27,29}. Razvijeni klinički alati, validirani za praćenje aktivnosti bolesti i kvalitete života, nemaju vrijednost u inicijalnom pristupu^{30,31}. Potrebni su novi, uključujući neinvazivne biomarkere, za razlikovanje uzroka disfunkcije jednjaka³². Ne postoji patognomoničan klinički znak, a korelacija histoloških promjena i simptoma je slaba, jer simptomi nisu posljedica samo upale već i dismotiliteta zbog fibroznih promjena i bez upale, moguće i psiholoških čimbenika^{27,33}. Iako je razumijevanje prirodne evolucije i podtipova EoE još ograničeno, jasno je kako se radi o doživotnoj bolesti s kroničnim, perzistentnim ili relapsirajućim tijekom³⁴. Evolucijom bolesti dolazi do progresije od upalnog do fibrostenotičkog fenotipa sa zadebljanjem stijenke povećane krhkosti i striktura, što konačno izaziva strukturalno i funkcijsko oštećenje jednjaka³¹. Stenoza je najteža komplikacija remodeliranja, prezentira se disfagijom, odgođenim tranzitom i ponavljanim impakcijom hrane. Evolucijom bolesti >30% odraslih doživjeti će dugotrajne impakcije što zahtjeva hitnu endoskopiju²⁹. U Nizozemskoj kohorti 721 pacijenta (117 djece), svaka dodatna godina nedijagnosticiranog EoE povećava rizik stenozu za 9%; kašnjenje u dijagnozi i muški spol glavni su rizici³⁵. Dugotrajna impakcija rizik je za rupturu jednjaka uzrokovanu povraćanjem (Boerhaa-

veov sindrom), perforaciju nakon zahvata i aspiracijsku pneumoniju²⁹. Remodeliranje može narušiti funkciju donjeg zatvarača jednjaka što dovodi do sekundarnog refluksa. U seriji slučajeva, 38% odraslih s EoE imalo je pH-metrijom potvrđen koegzistirajući GERB⁸. Izvješća restrospektivnih analiza o evoluciji bolesti najvećih pedijatrijskih centara za EoE su kontradiktorna. S jedne strane se trogodišnjem praćenjem u 3% djece bez dijetoterapije bilježi histološka remisija i u 10% razvoj oralne tolerancije. Većina onih koji su odbili liječenje imaju perzistentne simptome uz eozinofiliju; 17% razvija disfagiju nakon 6, a 50% nakon 15 godina od inicijalne endoskopije. Pri tranziciji 30–50% djece ima disfagiju nekoliko godina po dijagnozi. Drugi centri izvještavaju o relativno benignom tijeku, odsutnoj ili blagoj disfagiji u većine, s/bez terapije^{2,36}. Čini se kako EoE ne krije povećani rizik od malignoma³¹.

Endoskopska slika

Neinvazivni testovi za dijagnozu i praćenje aktivnosti EoE su netočni, stoga je ezofagogastroduodenoskopija (EGD) s biopsijom jednjaka nužna u dijagnozi i praćenju terapijskog učinka, unatoč potrebi učestalog ponavljanja^{6,10,31}. Ne postoji patognomoničan endoskopski znak. Određene promjene, koje se obično javljaju nasumično u pojedinog pacijenta, imaju vrlo visoku osjetljivost. Uključuju *bijele plakove ili eksudate, edem, krhkost sluznice* pri prolazu endoskopa i *uzdužne brazde* koje odražavaju akutnu upalu, dok su *prstenovi* (traheizacija) i *strikture sa suženjem kalibra* jednjaka posljedica fibroze (slika 1). Prevalencija promjena dobno je uvjetovana s dominacijom upale u djece, dok adolescenti češće imaju prstenove i strikture. Različiti obrasci mogu postojati u istog pacijenta. Ezofagealna eozinofilija (EE) nejednako je raspoređena, stoga treba uzeti bioptate u područjima abnormalnosti. Preporuča se uzeti najmanje 6 bioptata s dva različita mjesta (proksimalno i distalno). Kod kliničke sumnje na EoE i urednog makroskopskog nalaza treba bioptirati nasumično, iz proksimalnog, srednjeg i distalnog dijela. Potrebno je bioptirati duodenum i želudac za isključiti eozinofilni gastroenteritis^{6,31,37}.

Kako bi standardizirali procjenu endoskopskih nalaza, Hirano i sur. validirali su sustav bodovanja nazvan *Endoscopic Reference Score (EREFS)*, koji je u širokoj primjeni (tablica 2). Visok stupanj korelacije čini ga korisnim alatom za dijagnozu i praćenje. Vizualizacija >1 abnormalnosti kod dijagnostičke endoskopije identificira EoE u djece s 89,6% osjetljivosti i 87,9% specifičnosti^{37,38}. Negativna prediktivna vrijednost veća je kod starijih pa EREFS 0 pouzdanije isključuje EoE u djece >10 godina. Svi znakovi upućuju na dijagnozu, ali zahtijevaju histološku potvrdu³⁹.



SLIKA 1. UZDUŽNE BRAZDE I TRAEIZACIJA JEDNJAKA U PACIJENTA S EOZINOFILNIM EZOFAGITISOM (IZ ARHIVE O. ŽAJA; PRIKAZANO S DOPUŠTENJEM)

FIGURE 1. LONGITUDINAL FURROWS AND ESOPHAGEAL TRACHEALISATION IN PATIENT WITH EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS (FROM THE ARCHIVE O. ŽAJA; PUBLISHED WITH PERMISSION)

Makroskopski nalaz može biti uredan u EoE, udio se nakon uvođenja EREFS-a smanjio s prosječnih 21% na 7%. Češći je u mlađe djece, s bolovima u trbuhu i kraćeg trajanja simptoma, a rjeđi kod disfagije i impakcije. Ostaje nejasno je li uredan endoskopski izgled zaseban fenotip ili se radi o neprepoznatim promjenama. Mala djeca ne mogu točno razlikovati simptome disfagije i boli u trbuhu, stoga i kod djece s bolovima u trbuhu treba razmišljati o EoE čak i bez disfagije i uz uredan nalaz EGD. Endoskopske značajke potencijalno se razvijaju tijekom bolesti pa normalan nalaz može predstavljati rani stadij bolesti, a ne zaseban fenotip^{39,40}. Endoskopija s biopsijama nužna je za procjenu učinkovitosti liječenja i potvrdu histološke remisije, jer rezolucija tegoba nije pouzdana u procjeni aktivnosti bolesti. Nedavna multicentrična studija potvrdila je značajan nesklad simptoma i endoskopskog ili histološkog odgovora na farmakoterapiju¹⁰. Kako odlučiti kada i koliko često ponavljati EGD s biopsijom za nadzor pacijenata trenutno nije sasvim jasno. Invazivna priroda, zabrinutost pacijenata, moguće nuspojave anestezije i trošak, neke istraživače potiču na ograničavanje broja endoskopija. Zbog loše korelacije simptoma i aktivnosti bolesti, ovaj pristup može uzrokovati greške pri terapijskim odlukama¹².

Patohistološke promjene

Povećani broj eozinofila u epitelu jednjaka, sluznici koja je tipično bez eozinofila, histološki je znak EoE¹⁴. Dijagnoza je potvrđena kada se izbroji ≥ 15 *eozinofila po velikom vidnom polju (hpf)* u bioptatu proksimalnog i srednjeg jednjaka (osjetljivosti 100%, spe-

TABLICA 2. ENDOSKOPSKI BODOVNIK ZA EOZINOFILNI EZOFAGITIS (ENGL. 'ENDOSCOPIC REFERENCE SCORE' – EREFS; PREMA (37).
TABLE 2. ENDOSCOPIC REFERENCE SCORE OF EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS – EREFS; BASED ON (37).

Endoskopske promjene / Endoscopic features		Bodovi / Scoring
Major	FIKSNI PRSTENOVİ <i>koncentrični prstenovi, valoviti jednjak, valoviti prstenovi, prstenasti jednjak, traheizacija</i> / FIXED RINGS <i>concentric rings, corrugated oesophagus, corrugated rings, ringed oesophagus, trachealisation</i>	0 – nema / absent
		1 – naznačeni prstenovi / subtle circumferential ridges
		2 – prstenovi ne ometaju prolaz standardnog dijagnostičkog endoskopa / rings do not impair passage of standard diagnostic endoscope
		3 – prstenovi ometaju prolaz standardnog endoskopa / rings that do not permit passage of a diagnostic endoscope
	EKSUDAT <i>bijele mrlje, plakovi</i> / EXUDATES <i>white spots, plaques</i>	0 – nema / absent
		1 – zahvaća <10% površine jednjaka / involving <10% of the oesophagus
		2 – zahvaća >10% površine jednjaka / involving >10% of the oesophagus
	BRAZDE <i>uzdužne linije, longitudinalne brazde</i> / FURROWS <i>vertical lines, longitudinal furrows</i>	0 – nema / absent
		1 – prisutno / present
	EDEM <i> smanjeno vidljiv vaskularni crtež, blijeda sluznica</i> / EDEMA <i>decreased vascular pattern, mucosal pallor</i>	0 – vidljiv vaskularni crtež / vascularity present
		1 – vaskularni crtež nije vidljiv / loss of vascularity markings
	STRIKTURE / STRICTURES	0 – nema / absent
1 – prisutno / present		
Minor	'KREP PAPIR' JEDNJAK <i>vulnerabilna sluznica ili laceracije pri prolazu endoskopa ali ne nakon dilatacije insuflacijom zraka</i> / CREPE-PAPER ESOPHAGUS <i>mucosal fragility or laceration upon passage of diagnostic endoscope but not after oesophageal dilation</i>	0 – nema / absent
		1 – prisutno / present
UKUPNO / TOTAL		

cificnosti 96%)^{2,6}. Eozinofili se nakupljaju ispod površine epitela, često u aglomeratima nazvanima *mi-kroapscesi*. Upalu ne obilježava samo jedna vrsta stanica, povećava se i broj različitih limfocita i mastocita što potvrđuje prisutnost Th2 upalnog odgovora. Javljaju se i nestanične, strukturne abnormalnosti: *proširen međustanični prostor, raslojavanje površine, hiperplazija bazalne zone i produljenje papila*^{8,31}. Patološka EE povezana je i s drugim uzrocima (tablica 3) među kojima je GERB najčešći. Prisutnost >15 eozinofila/hpf pouzdano razlikuje EoE od GERB-a, kod kojeg manji broj eozinofila obično zahvaća distalni dio jednjaka¹⁰.

Dijagnostički kriteriji i diferencijalna dijagnoza

Smjernice za dijagnozu i liječenje pedijatrijskog EoE još uvijek se razvijaju. Prema smjernicama iz 2017. i nedavnom ažuriranju dijagnoza se može postaviti na temelju 3 kriterija:

1. Produženo trajanje *simptoma disfunkcije jednjaka*
2. ≥ 15 eozinofila/hpf u proksimalnom i srednjem jednjaku

3. Isključenje drugih uzroka eozinofilije jednjaka (tablica 3)^{6,31,41}.

Važno je naglasiti kako EE koja reagira na IPP nije ništa drugo nego tipičan EoE koji reagira na etablirano liječenje, stoga je *dijagnostički IPP test zastario* i više nije potreban za postavljanje dijagnoze a smjernice brojnih društava su izbacile termin IPP-osjetljive EE (slika 2)^{6,8,21,31,41}. Iako EoE predstavlja epitom, EE je opisana i u drugim bolestima koje je potrebno analizirati usprkos postojanja simptoma disfunkcije jednjaka i ≥ 15 eozinofila/hpf. Te su bolesti često povezane s EoE, pa drugi razlog za EE nikada ne isključuje njegovo postojanje⁸. GERB, kao najčešći, ima slične simptome, a klinički i endoskopski nalazi imaju nisku osjetljivost i specifičnost. Pogrešna dijagnoza EoE u bolesnika s refluksnim tegobama može biti odraz niske stope rutinskih biopsija jednjaka. Danas niti jedan test ne može sa potpunom sigurnošću isključiti postojanje GERB-a, a ove dvije bolesti mogu i koegzistirati³³. Kod adolescenata s EoE može se pogrešno dijagnosticirati *poremećaj u jedenju* zbog simptoma tjeskobe povezane s hranom, povraćanja i averzije prema hrani³³. EoE je češći kod pacijenata s celijakijom nego što se moglo

TABLICA 3. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA EZOFAGEALNE EOZINOFILIJE (EE); PRILAGOĐENO PREMA (41).

TABLE 3. EOSINOPHILIC EOSINOPHILIA (EE) DIFFERENTIAL DIAGNOSIS; BASED ON (41).

Eozinofilni ezofagitis – EoE / Eosinophilic esophagitis – EoE
Gastroezofagealna refluksna bolest – GERB / Gastroesophageal reflux disease – GERD
Eozinofilni gastrointestinalni poremećaji – eozinofilni gastritis; enteritis; kolitis, sa zahvaćanjem jednjaka / Eosinophilic gastrointestinal disorders-EGID, gastritis; enteritis; colitis with esophageal involvement
Crohnova bolest / Crohn's disease
Preosjetljivost na lijekove / Drug hypersensitivity reactions
Bolesti veziva / Connective tissue disorders
Hipereozinofilni sindrom / Hypereosinophilic syndrome
Oralna imunoterapija / Oral immunotherapy
Ahalazija i drugi poremećaji motiliteta / Achalasia and other motility disorders
Infektivne bolesti – virusne, gljivične / Infections (viral, fungal)
Reakcija transplantata protiv primatelja / Graft vs host disease
Autoimune bolesti i vaskulitisi / Autoimmune disorders and vasculitides
Dermatološke bolesti sa zahvaćanjem jednjaka poput pemfigoida / Dermatologic conditions with esophageal involvement (pemphigus)
Celijakija / Celiac disease
Mendelski nasljedne bolesti (Marfan sindrom II, Hiper IgE sindrom, Netherton sindrom..) / Mendelian disorders (Marfan Syndrome II, Hyper-IgE syndrome, Netherton's Syndrome..)

očekivati². Prevalencija EoE kod endoskopija u djece s impakcijom hrane i/ili disfagijom je visoka, stoga se preporuča biopsija jednjaka tijekom hitne dezimpakcije. Jaka retrosternalna ili bol u prsištu često je povezana s akutnom impakcijom. Kada simptomi ne reagiraju na farmakoterapiju za GERB, treba se razmotriti EoE, kao i među djecom s kašljem koji ne reagira na agresivnu terapiju astme³³. Normalan nalaz endoskopije i biopsije ne može definitivno isključiti EoE u bolesnika na terapiji IPP-om⁴¹. Zbog naglog porasta incidencije i prevalencije EoE, povećane su šanse za susret s oboljelim u endoskopskoj sali. Ipak, prosječno dijagnostičko kašnjenje je 3–6 godina u djece i odraslih¹⁰. Aktualne dijagnostičko-terapijske smjernice u pedijatrijskom EoE zahtijevaju ponavljane endoskopije s biopsijom. Očigledna potreba za boljim metodama potaknula je intenzivno istraživanje manje invazivnih postupaka predloženih kao poboljšanja prema tradicionalnoj endoskopiji (nazalna endoskopija, 'string test', 'cytosponge test', mukozna impedancija). Svaki od njih ima prednosti i nedostatke, neki su bliže široj uporabi.

Nijedan nije potpuno neinvazivan pa se nastavlja potraga za pouzdanim i neinvazivnim biomarkerom za dijagnosticiranje i praćenje terapijskog odgovora^{42–44}. Najnovije studije pokazuju obećavajuće rezultate s biomarkerima poput razine progenitora eozinofila za praćenje aktivnosti EoE u pacijenata na dijetoterapiji^{45,46}.

Atipična prezentacija

Iako je eozinofilija jednjaka glavno obilježje EoE, ključna uloga eozinofila u posljednje se vrijeme propituje. Skromna korelacija simptoma i EE ukazuje na prisutnost drugih patogenih mehanizama. Pridržavanje proizvoljno odabranog graničnoj vrijednosti za dihotomiju pacijenata na postojanje ili odsutnost EoE doima se prejednostavno. Podtipovi ili varijante mogu postojati razotkrivajući EoE kao spektar poremećaja u kojem bi klasični EoE sa značajnom EE bio vrh sante, najekstremniji i najprivlačniji fenotip⁸.

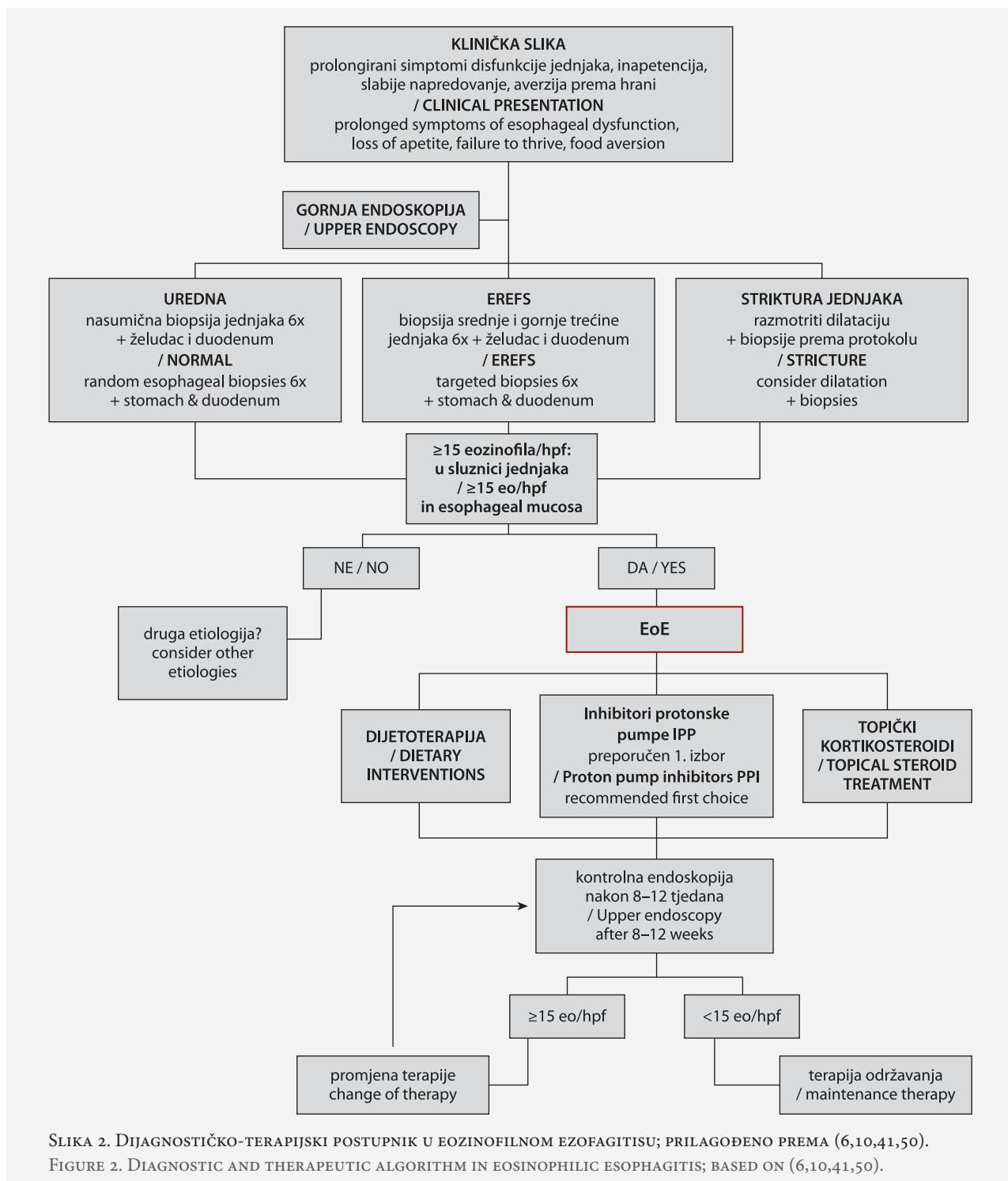
Bolest slična EoE (engl. *EoE-like disease*) je fenomen opisan 2016., podrazumijeva pacijente s tipičnim simptomima EoE, ali bez EE. Rezistentni na visoke doze IPP, simptomi brzo reagiraju na topičke kortikosteroide (KS). Endoskopske promjene su minimalne uz histološki nalaz infiltracije T-stanica i mastocita s abnormalnostima ekspresije gena sličnim klasičnom EoE, što sugerira zajedničku patogenezu⁴⁷. U nekih je zabilježena progresija u klasičnu formu EoE što podržava hipotezu o spektru poremećaja, poput *sindroma upalne disfagije ili upalne bolesti jednjaka*.

Limfocitni ezofagitis je kronični ezofagitis s obilnom intraepitelnom infiltracijom limfocita bez granulocita, kod starijih pacijenata, češće žena, iste kliničke prezentacije kao EoE.

Klinička implikacija varijanti je da dijele kliničku sliku s EoE, dok tipična EE izostaje. Poznavanje je važno, jer se u protivnom kod pacijenta bez dijagnostičkih kriterija može postaviti dijagnoza funkcijskog poremećaja. Predstavljaju li ova stanja različite entitete, podtipove, varijante, ranu fazu ili jako kasnu fazu EoE, ostaje za utvrditi^{8,43}.

Terapija

Liječenje je višeslojno i uključuje dijetoterapiju, farmakoterapiju (IPP i topički KS) i endoskopsku dilataciju^{3,6,40,48}. Sve navedene terapije mogu predstavljati prvu liniju i kasnije se izmjenjivati (slika 2). Pri izboru treba uzeti u obzir fenotip (upalni vrs fibrostenotički), klinička obilježja, prihvaćanje izbora, troškove i raspoloživu stručnost^{4,9,10}. Smjernice za liječenje EoE značajno su se promijenile posljednjeg desetljeća i još se razvijaju^{21,49}. Napredovale su od elementarne formule za djecu i dilatacije jednjaka za odrasle do ili-



SLIKA 2. DIJAGNOSTIČKO-TERAPIJSKI POSTUPNIK U EOZINOFILNOM EZOFAGITISU; PRILAGOĐENO PREMA (6,10,41,50).
FIGURE 2. DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ALGORITHM IN EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS; BASED ON (6,10,41,50).

minacijskih dijeta i topičkih KS. Primarni terapijski cilj sukladan je dihotomiji definicije EoE: rješavanje simptoma i normalizacija makro- i mikroskopskih abnormalnosti (cijeljenje sluznice) te uspostava normalnog kalibra jednjaka kod fibrostenoze^{8,27}. Bitno je izbjegavanje nuspojava i malnutricije uz održavanje primjerene kvalitete života^{10,50}.

Farmakoterapija

Inhibitori protonske pumpe obično se preporučuju kao prvi izbor, zbog učinkovitosti u indukciji i održavanju remisije te povoljnog sigurnosnog profila^{3,6}. Dva su glavna učinka: smanjenje kiselog refluksa pogoduje obnavljanje mukozne barijere i ograničava izloženost okolišnim alergenima; smanjuju razine eotaksi-

na-3, Th-2 citokina uključenog u eozinofilnu upalu¹⁰. IPP monoterapija dovodi do kliničke i histološke remisije u 50–65% djece. Po ukidanju terapije, recidiv se javlja kroz 3–6 mjeseci. Preporučena doza je 1–2 mg/kg dnevno, maksimalno 2x40 mg dnevno u adolescenata; nakon 8 tjedana se procjenjuje odgovor^{6,31,50}. Učinkoviti su u terapiji održavanja; u prospektivnoj multicentričnoj studiji 78,6% djece održalo je remisiju nakon jednogodišnjeg praćenja na standardnim dozama (esomeprazol 1 mg/kg/d)⁵¹. Odgovor je niži od KS, ali njihova sigurnost i jednostavnost primjene čine ih dobrom opcijom prve linije. U prospektivnoj, nekontroliranoj studiji većina pacijenata koji reagiraju na početnu terapiju visokim dozama IPP zadržala je odgovor po smanjenju doze⁴⁰. Ipak, optimalne doze i trajanje još nisu utvrđeni. Trenutno je najrazumnija strategija progresivno smanjenje doze do najniže učinkovite za očuvanje remisije^{10,50}. Dugotrajna primjena standardnih doza je sigurna u odraslih. Nasuprot tome, iako je tijekom kratkotrajne primjene dobra podnošljivost, nisu dostupni konačni podaci o dugotrajnoj sigurnosti u djece⁵⁰. Stoga za pacijente s inicijalnim dogovorom, kliničar mora odlučiti o nastavku dugotrajne primjene ili daljnjoj terapijskoj evaluaciji⁴¹.

Kortikosteroidi predstavljaju temelj u terapiji EoE. Protuupalno djelovanje smanjuje fibrozu i remodeliranje te poboljšava integritet mukozne barijere jednjaka. I sistemski i topički KS učinkoviti su u poticanju histološke remisije svih dobnih skupina. Zbog ozbiljnih nuspojava sistemske primjene, preferiraju se topički oblici koji nemaju relevantne nuspojave, osim kandidijaze jednjaka (5–26%) koja u pravilu dobro odgovori na oralne antimikotike^{50,52–55}. Kemijske formulacije topičkih KS uključuju pripravke za inhaliranje (progutane), viskozne tablete i suspenzije. Kako histološko poboljšanje ovisi o vremenu kontakta sa sluznicom, viskozne formulacije smatraju se optimalne^{50,56,57}. U djece, smjernice predlažu doze flutikazon-propionata (FP) 880–1760 mcg/d za indukciju i 440–880 mcg/d za održavanje te budezonida 1–2 mg/d za indukciju i 1 mg/d za održavanje. Histološki odgovor se procjenjuje nakon 3 mjeseca^{10,55,58}. Dovoljno je kliničkih dokaza koji podržavaju topičke KS za indukciju remisije, ali su ograničeni podaci o održavanju dugotrajne remisije. Nakon početnog histološkog odgovora na topičke KS, po ukidanju se brzo javlja recidiv koji u većine nije pozudano otkriven simptomima, pa se preporuča terapija održavanja u bolesnika s inicijalnim odgovorom⁵⁵. Dulje trajanje terapije, do 48 tjedana budezonidom rezultiralo je znatno boljim održavanjem remisije u odnosu na placebo, bez sigurnosnih pitanja u odraslih⁵⁹. U djece na dugotrajnoj terapiji progutanim KS opisana je supresija nadbubrega (10% liječenih progutanim FP >440 µg/d), stoga se preporuča praćenje kortizola^{8,54}. U literaturi nema izvješća o poremećaju rasta u ovoj populaciji^{31,60}. Terapija svaki drugi dan nije

učinkovita za održavanje remisije. Trajanje terapije je vjerojatno doživotno jer vrlo mali broj pacijenata održi remisiju bez terapije. Potrebne su daljnje studije kako bi se odredilo optimalno doziranje i strategije terapije održavanja⁶¹.

Dijetoterapija

Obzirom na patogenetsku ulogu alergena hrane, modifikacija prehrane izbjegavanjem okidača iz hrane jedina je terapija usmjerena na uzrok EoE. Uloga terapijske dijetete opsežno je proučavana u djece i dokazano izaziva i održava histološku remisiju³. Trenutačno je izazov identificirati nutritivni alergen kao i pacijente prikladne za dijetoterapiju.

Tri su glavna tipa terapijske dijetete: elementarna, ciljana i empirijska eliminacijska dijeta^{6,8,10}. Elementarna i empirijska eliminacijska dijeta 6 namirnica, dosljedno imaju najbolje stope izlječenja, ali visoka razina restrikcija i potreba za višestrukim endoskopijama ograničavaju primjenu. Jednostavnije i manje restriktivne empirijske metode, poput dijetete s eliminacijom 4 ili 2 namirnica, pokazuju ohrabrujuće rezultate⁵⁰. U multicentričnoj studiji europske kohorte, najčešće eliminacijske dijetete bile su: ciljana (27,5%), 6 namirnica (21%), temeljem anamneze (12,7%) i eliminacija mlijeka (10,3%)²¹.

Elementarna dijeta ima impresivnu učinkovitost, stopu histološke remisije 84,7–95,5%, stoga je najučinkovitija dijetoterapija. Međutim, zbog kronične prirode bolesti nije izvediva tijekom dugog razdoblja. Bolesnici se moraju hraniti isključivo elementarnom formulom 4–6 tjedana, histološku remisiju treba potvrditi biopsijom, a pojedine namirnice uvoditi svakih 5–7 dana počevši od najmanje alergene. Složenost postupka, okus i cijena formulacija ograničavajući su faktori za kliničku uporabu. Dvije su potencijalne indikacije; izostanak učinka farmakoterapije i manje restriktivne dijetete, te indukcija u teškim oblicima bolesti^{8,10,48}.

Ciljana eliminacijska dijeta ima ograničenu vrijednost jer nisu dostupni valjani alati za identifikaciju uzročnog alergena hrane, iako bi upravo ovo bio optimalan oblik individualizirane terapijske dijetete^{10,61}. Nažalost, kako IgE ne igra ključnu ulogu u izazivanju upale, valjanost testova temeljenih na IgE (kožni ubodni testovi (SPT) ili specifični reagini) razočaravajuće je niska. Dok će 15–43% pacijenata s EoE imati IgE-posredovanu FA, alergološko testiranje prije uvođenja eliminacije neće točno identificirati okidače iz hrane. Kada se isključi hrana pozitivna na SPT, stopa histološke remisije u djece iznosi svega 45,5%, a rezultati SPT imaju izuzetno nisku podudarnost s histološkim odgovorom nakon opterećenja. Bolji je ishod kod kombiniranja SPT i epikutanog testa, pri čemu 78% pacijenata postiže kliničku i histološku remisiju, ali potonji nije validiran za FA^{8,31,48}. *Ovaj oblik terapijske dijetete se ne preporuča.*

Empirijska eliminacijska dijeta temelji se na isključenju najčešćih namirnica za koje je poznato da pokreću EoE. Nakon 8 tjedana eliminacije procjenjuje se histološki odgovor. Zatim se uvodi po jedna namirnica, uz nadzorne endoskopije 8 tjedana kasnije za svaku namirnicu kako bi se potvrdila/isključila remisija³. Razvijena su tri empirijska pristupa:

1. Eliminacija 6 namirnica (6-FED): mlijeko, pšenica, jaja, soja, orašasti plodovi i riba/školjke. Kliničku i histološku remisiju postiže 72% pacijenata prema nedavnoj meta-analizi. Unatoč širokoj eliminaciji, ne uzrokuje malnutriciju ili usporenje rasta⁴⁸.
2. Eliminacija 4 namirnice (4-FED): mlijeko, pšenica, jaja i orašidi jer su bili najčešći okidači kod ispitanika koji su odgovorili na 6-FED. Djelotvorna je u 64% djece i manje restriktivna⁶².
3. Eliminacija 2 namirnice (2-FED): pola ispitanika koji su odgovorili na 4-FED i 3/4 onih na 6-FED imali su jedan ili dva okidača, mlijeko i gluten. Inducira remisiju u 43% pacijenata⁶².

Strategija postupnog smanjenja, počevši od 6-FED, kontroliranim uvođenjem namirnica, trenutno je najbolje procijenjena i učinkovita dijetoterapija EoE⁴⁸. S ciljem smanjenja nutritivnih ograničenja i broja endoskopija sve se češće zagovara promjena paradigme; inicijalno 2-FED, potom povećanje restrikcije ako izostane odgovor (2–4–6-FED STEP-UP). Lakše praćenje moglo bi povećati suradljivost pacijenata i liječnika a bilježe se i prvi obećavajući rezultati. Nakon identifikiranja uzročnog alergena, savjetuje se doživotna eliminacija za održanje remisije bez farmakoterapije⁶².

Endoskopska dilatacija (ED)

Balon dilatacija ili bužiranje, opcije su liječenja disfagije povezane s fibrostenozom, znatno češće u odraslih. ED je učinkovita mjera za kontrolu simptoma u kombinaciji s farmako- ili dijetoterapijom kod djece s teškom disfagijom⁶³. Iako nema utjecaja na upalu, medijan 3 dilatacije učinkovit je i nudi trajno olakšanje u 95% pacijenata svih dobnih skupina⁶⁴. ED je sigurna u odraslih; stopa teških komplikacija <1%, perforacije 0,3%, bez smrtnih ishoda⁶⁵, a medijan trajanja oporavka je godina dana (1 tj–36 mj)^{36,63,66}. Optimalno vrijeme za intervenciju još nije definirano¹². Nedavna pedijatrijska retrospektivna studija nije utvrdila teške nuspojave; 4% pacijenata žalilo se na bol iza zahvata od čega je 0,4% hospitalizirano⁶⁷. Iako je ED općenito sigurna u pedijatriji, kako nema standardne tehnike za djecu, a mnoge su prakse ekstrapolirane iz adultne literature, o rizicima i koristima valja detaljno razgovarati s obitelji⁶⁵.

Raste broj podskupina pacijenata s EoE, pa iako liječenje EoE može biti slično u većine, specifični scenariji zahtijevaju promjenu standardnih pristupa. Neki mogu imati EoE u okviru generaliziranih eozinofilnih gastrointestinalnih poremećaja i zahtijevaju sistemnu

terapiju ili dijetoterapiju umjesto topičkih KS za jednjak. Ostali mogu imati EE u okviru druge osnovne bolesti. Potreban je sveobuhvatan klinički pristup, procjena simptoma, laboratorijskih nalaza i drugih ispitivanja. Prepoznavanjem funkcijskih tegoba u bolesnika s EoE važno je izbjeći nepotrebnu eskalaciju terapije temeljem simptoma, a nedostatku objektivnih dokaza aktivnosti bolesti^{6,40}.

Nove terapije za EoE se razvijaju. Rastući broj bioloških lijekova i imunomodulatora usmjerenih na različite molekularne mehanizme patogeneze, pokazuju obećavajuće rezultate u studijama. Mogli bi biti korisni kod rezistentnih formi ili nepodnošenja standardne terapije^{3,68}. Nijedan još nije preporučen u djece^{26,68}. Smjernice predlažu korištenje IL monoklonskih antitijela, montelukasta, kromolin natrija, imunomodulatora i anti-TNF, samo u kontekstu kliničkog ispitivanja dok se anti-IgE terapija ne preporuča⁶.

Zaključak

Zbog porasta incidencije i prevalencije sve češće susrećemo pacijente s EoE u endoskopskoj sali. EoE je vodeći uzrok impakcije hrane i disfagije i jedan od uobičajenih organskih gastrointestinalnih bolesti s kojima će se susresti opći pedijatar. Važna je svijest o različitim dobnim uvjetovanim kliničkim manifestacijama kako bi se oboljeli pravovremeno uputili pedijatrijskom gastroenterologu, smanjio rizik striktura jednjaka i impakcije hrane uslijed remodeliranja i fibroze. EoE je kronično stanje koje značajno utječe na kvalitetu života pacijenata. Većina treba dugotrajnu dijetno- ili farmakoterapiju zbog visoke stope recidiva po ukidanju. Liječenje je izazovno, kako zbog nesklada simptoma i histologije, tako i zbog nedostatka neinvazivnih biomarkera aktivnosti bolesti. U tijeku su studije koje analiziraju složene procese bolesti, a nove terapije mogle bi pružiti rješenje kod izostanka odgovora na konvencionalnu terapiju. Kako često biva u medicini, slika postaje sve složenija prije nego dođe u fokus. EoE nije jedna, uniformna bolest, već mozaik podtipova koji različito reagiraju na terapiju. Unatoč značajnom napretku, nasušna je potreba za prospektivnim dugoročnim studijama ishoda, kako bi razumjeli kako pratiti pacijente i koji će, prema fenotipu, genotipu ili endotipu, najbolje odgovoriti na određenu terapiju.

LITERATURA

1. Attwood SEA, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia – a distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993;38:109–16.
2. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2018;154:319–332.
3. Bhesania N, Selvakumar PKC, Patel S. Eosinophilic esophagitis: A review of the pediatric population and consideration of upcoming therapies. *J Gastroenterol Hepatol* 2021 Oct 16. doi: 10.1111/jgh. 15706.

4. *Ferreira CT, Vieira MC, Furuta GT, Barros FCLF, Chehade M.* Eosinophilic esophagitis-Where are we today? *J Pediatr (Rio J)* 2019;95(3):275–281.
5. *Iuliano S, Minelli R, Vincenzi F, Gaiani F, Ruberto C, Leandro G i sur.* Eosinophilic esophagitis in pediatric age, state of the art and review of the literature. *Acta Biomed* 2018;89(8–S): 20–26.
6. *Hirano I, Chan ES, Rank MA, Sharaf RN, Stollman NH, Stukus DR i sur.; AGA Institute Clinical Guidelines Committee; Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters.* AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2020;158(6):1776–1786.
7. *Barni S, Arasi S, Mastrorilli C, Pecoraro L, Giovannini M, Mori F i sur.* Pediatric eosinophilic esophagitis: a review for the clinician. *Ital J Pediatr* 2021;47(1):230.
8. *Biedermann L, Straumann A, Greuter T, Schreiner P.* Eosinophilic esophagitis-established facts and new horizons. *Semin Immunopathol* 2021;43(3):319–335.
9. *Tukan A, Biank VF.* Eosinophilic Esophagitis for the General Pediatrician. *Pediatr Ann.* 2021;50(8):e325–e329.
10. *Visaggi P, Savarino E, Sciume G, Di Chio T, Bronzini F, Tolone S i sur.* Eosinophilic esophagitis: clinical, endoscopic, histologic and therapeutic differences and similarities between children and adults. *Therap Adv Gastroenterol* 2021;14: 1756284820980860.
11. *Robson J, O’Gorman M, McClain A, Mutyala K, Davis C, Barbagelata C i sur.* Incidence and Prevalence of Pediatric Eosinophilic Esophagitis in Utah Based on a 5-Year Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(1):107–14 e1
12. *Muir A, Falk GW.* Eosinophilic Esophagitis: A Review. *JAMA* 2021;326(13):1310–1318.
13. *Navarro P, Arias Á, Arias-González L, Laserna-Mendieta EJ, Ruiz-Ponce M, Lucendo AJ.* Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49(9):1116–1125.
14. *Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE i sur.* Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133: 1342–63.
15. *Lehman HK, Lam W.* Eosinophilic Esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2021;41(4):587–598.
16. *Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, et al.* Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:1084–1092.e1.
17. *Rochman M, Travers J, Miracle CE, Bedard MC, Wen T, Azouz NP i sur.* Profound loss of esophageal tissue differentiation in patients with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(3):738–749.e3.
18. *Mennini M, Tambucci R, Riccardi C, Rea F, De Angelis P, Fiocchi A, Assaad A.* Eosinophilic Esophagitis and Microbiota: State of the Art. *Front Immunol* 2021;12:595762.
19. *Busing JD, Buendia M, Choksi Y, Hiremath G, Das SR.* Microbiome in Eosinophilic Esophagitis-Metagenomic, Metatranscriptomic, and Metabolomic Changes: A Systematic Review. *Front Physiol* 2021;12:731034.
20. *Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, Spergel JM.* Eosinophilic Esophagitis Is a Late Manifestation of the Allergic March. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(5):1528–1533.
21. *Hoofien A, Dias JA, Malamisura M, ReaF4, Chong S, Oudshoorn J i sur.* Pediatric Eosinophilic Esophagitis: Results of the European Retrospective Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry (RetroPEER). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019; 68(4):552–558.
22. *Chehade M, Aceves SS.* Treatment of Eosinophilic Esophagitis: Diet or Medication? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(9):3249–3256.
23. *Jensen ET, Kuhl JT, Martin LJ, Rothenberg ME, Dellon ES.* Prenatal, intrapartum, and postnatal factors are associated with pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 214–222.
24. *von Arnim U, Wex T, Link A, Messerschmidt M, Venerito IM, Miehlke S i sur.* Helicobacter pylori infection is associated with a reduced risk of developing eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43:825–830.
25. *Molina-Infante J, Gutierrez-Junquera C, Savarino E, Penagini R, Modolell I, Bartolo O i sur.* Helicobacter pylori infection does not protect against eosinophilic esophagitis: results from a large multicenter case-control study. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 972–979.
26. *Gabryszewski SJ, Hill DA.* One march, many paths: Insights into allergic march trajectories. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021;127(3):293–300.
27. *Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH i sur.; ESPGHAN Eosinophilic Esophagitis Working Group and the Gastroenterology Committee.* Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(1):107–18.
28. *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.e6.
29. *Straumann A, Bussmann C, Zuber M, Vannini S, Simon HU, Schoepfer A.* Eosinophilic esophagitis: analysis of food impaction and perforation in 251 adolescent and adult patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:598–600.
30. *Franciosi JP, Hommel KA, DeBrosse CW, Greenberg AB, Greenler AJ, Abonia JP i sur.* Development of a validated patient-reported symptom metric for pediatric eosinophilic esophagitis: qualitative methods. *BMC Gastroenterol* 2011;11:126.
31. *Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C i sur.* Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur Gastroenterol J* 2017;5:335–58.
32. *Bose P, Albright E, Idrees MT, Perkins A, Sawyers C, Gupta SK i sur.* Eosinophilic Esophagitis Symptom Scores Are High in Children Without Eosinophilic Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021;Oct11.doi:10.1097/MPG.0000000000003324. Epub ahead of print.
33. *De Matteis A, Pagliaro G, Corleto VD, Pacchiarotti C, Di Giulio E, Villa MP i sur.* Eosinophilic Esophagitis in Children: Clinical Findings and Diagnostic Approach. *Curr Pediatr Rev* 2020;16(3):206–214.
34. *Straumann A, Spichtin H-P, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU.* Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 2003;125:1660–1669
35. *Warners MJ, Oude Nijhuis RAB, de Wijkerslooth LRH, Smout AJPM, Bredenoord AJ.* The natural course of eosinophilic esophagitis and long-term consequences of undiagnosed disease in a large cohort. *Am J Gastroenterol* 2018;113(6): 836–844.
36. *Schoepfer AM, Gonsalves N, Bussmann C, Conus S, Simon HU, Straumann A i sur.* Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation. *Am J Gastroenterol* 2010;105: 1062–70.

37. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR *i sur.* Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut* 2013; 62: 489–495.
38. Wechsler JB, Bolton SM, Amsden K, Wershil BK, Hirano I, Kagalwalla AF. Eosinophilic Esophagitis Reference Score Accurately Identifies Disease Activity and Treatment Effects in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(7):1056–1063.
39. Ahuja N, Weedon J, Schwarz SM, Sklar R, Rabinowitz SS. Applying the Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Scores (EREFS) to Different Aged Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;71(3):328–332.
40. Hirano I, Furuta GT. Approaches and Challenges to Management of Pediatric and Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2020;158(4):840–851.
41. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N *i sur.* Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology* 2018;155(4): 1022–1033.e10.
42. Baker RD, Baker SS. Towards Better Diagnosis and Monitoring of Eosinophilic Esophagitis: Are We There Yet? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70(4):410.
43. Ahmed M, Mansoor N, Mansoor T. Review of eosinophilic oesophagitis in children and young people. *Eur J Pediatr* 2021; 180(12):3471–3475.
44. McGowan EC, Aceves SS. Noninvasive tests for eosinophilic esophagitis: Ready for use? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021;24:S1081–1206(21)01175–3.
45. Choudhury S, Kozielski R, Hua J, Wilding GE, Baker S. Do Histological Features of Eosinophilic Esophagitis in Children Correlate With Peripheral Eosinophils? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70(5):604–607.
46. Henderson A, Magier A, Schwartz JT, Martin LJ, Collins MH, Putnam PE *i sur.* Monitoring Eosinophilic Esophagitis Disease Activity With Blood Eosinophil Progenitor Levels. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70(4):482–488.
47. Straumann A, Blanchard C, Radonjic-Hoesli S, Bussmann CH, Hruz P, Safroneeva E *i sur.* A new eosinophilic esophagitis (EoE)-like disease without tissue eosinophilia found in EoE families. *Allergy* 2016;71:889–900.
48. Arias Á, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2014; 146: 1639–48.
49. Tourlaimain G, Garcia-Puig R, Gutiérrez-Junquera C, Papadopoulos A, Roma E, Kalach N *i sur.* ESPGHAN EGID Working group. Differences in Management of Eosinophilic Esophagitis in Europe: An Assessment of Current Practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(1):83–90.
50. Munoz-Persy M, Lucendo AJ. Treatment of eosinophilic esophagitis in the pediatric patient: an evidence-based approach. *Eur J Pediatr* 2018;177(5):649–663.
51. Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML *et al.* High prevalence of response to proton-pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62: 704–10.
52. Rokkas T, Niv Y, Malfertheiner P. A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Treatment of Eosinophilic Esophagitis in Adults and Children. *J Clin Gastroenterol* 2021;55(5):400–410.
53. Hirano I, Collins MH, Katzka DA, Mukkada VA, Falk GW, Morey R *i sur.* Budesonide Oral Suspension Improves Outcomes in Patients With Eosinophilic Esophagitis: Results from a Phase 3 Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;S1542–3565(21)00456–0.
54. Golekoh MC, Hornung LN, Mukkada VA, Khoury JC, Putnam PE, Backeljauw PF. Adrenal insufficiency after chronic swallowed glucocorticoid therapy for eosinophilic esophagitis. *J Pediatr* 2016; 170: 240–5.
55. Hirano I, Safroneeva E, Roumet MC, Comer GM, Eagle G, Schoepfer A *i sur.* Randomised clinical trial: the safety and tolerability of fluticasone propionate orally disintegrating tablets versus placebo for eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51(8):750–759.
56. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, Woodward K, Whitlow AB, Hores JM *i sur.* Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2012; 143: 321–4.
57. Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, McGee SJ, Covington J, Moist SE *i sur.* Rapid Recurrence of Eosinophilic Esophagitis Activity After Successful Treatment in the Observation Phase of a Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(7):1483–1492.e2.
58. Lucendo AJ, Miehlik S, Schlag C, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J *i sur.* International EOS-1 Study Group. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2019;157(1):74–86.e15.
59. Straumann A, Lucendo AJ, Miehlik S, Vieth M, Schlag C, Biedermann L *i sur.*; International EOS-2 Study Group. Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2020;159(5):1672–1685.e5.
60. Andrae DA, Hanna MG, Magid MS, Malerba S, Andrae MH, Bagiella E *i sur.* Swallowed fluticasone propionate is an effective long-term maintenance therapy for children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1187–97.
61. Rubinstein E, Hait EE, Mitchell PD, Lee JJ. Every-other-day dosing of oral viscous budesonide is not effective in the management of eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66:395–7.
62. Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-Garcia A *i sur.* Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2–4–6 study. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(4):1365–1372.
63. Robles-Medranda C, Villard F, Le Gall C, Rivet C, Bouvier R, Dumortier J *i sur.* Severe dysphagia in children with eosinophilic esophagitis and esophageal stricture: an indication for balloon dilation? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50: 516–20.
64. Moawad FJ, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Cantrell SE, Tmanova L, Douglas KM. Systematic review with meta-analysis: endoscopic dilation is highly effective and safe in children and adults with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46(2):96–105.
65. Jung KW, Gundersen N, Kopacova J, Amindra S, Arora MB, Chir B *i sur.* Occurrence of and risk factors for complications after endoscopic dilation in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2011;73:15–21.
66. Runge TM, Ehuri S, Cotton CC, Burk CM, Woosley JT, Shaheen NJ *i sur.* Outcomes of esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: safety, efficacy, and persistence of the fibrostenotic phenotype. *Am J Gastroenterol* 2016;111: 206–13.
67. Menard-Katcher C, Furuta GT, Kramer RE. Dilation of Pediatric Eosinophilic Esophagitis: Adverse Events and Short-term Outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:701–6.
68. Zhang S, Assaad AH. Biologics in eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2021;21(3):292–296.