

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Eozinofilinis ezofagitas: etiopatogenezė, diagnostika, gydymas

Eosinophilic Esophagitis: Etiopathogenesis, Diagnosis, Treatment

Aistis Lemežis, VI kursas, 10 gr.

Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika

Darbo vadovas

Prof. dr. Vaidotas Urbonas

Klinikos vadovas

Prof. dr. Augustina Jankauskienė

2022 - 05 - 19

Studento elektroninio pašto adresas: aistis.lemezis@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA.....	3
RAKTAŽODŽIAI.....	3
SUMMARY	3
KEYWORDS	4
PADĖKA.....	4
INTERESŲ KONFLIKAS	4
ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS	4
SANTRUMPOS	4
ĮVADAS	5
LITERATŪROS PAIEŠKOS STRATEGIJA	6
DARBO TIKSLAS.....	6
APIBRĖŽIMAS	6
EPIDEMIOLOGIJA.....	6
ETIOLOGIJA.....	7
PATOGENEZĖ	7
RIZIKOS VEIKSNIAI	8
SIMPTOMAI	8
DIAGNOSTIKA	10
EOZINOFILINIO EZOFAGITO DIAGNOSTIKOS KRITERIJAI	10
ENDOSKOPIJA	11
HISTOLOGIJA.....	13
EZOFAGOGRAFIJA	13
LABORATORINIAI TYRIMAI.....	14
ALERGINIAI TESTAI.....	14
GYDYMAS	15
DIETA	15
ELEMENTINĖ DIETA	17
ALERGINIAIS TESTAIS PAREMTA ELIMINACINĖ DIETA	17
EMPIRINĖ ELIMINACINĖ DIETA.....	18
MEDIKAMENTAI.....	19

PROTONŲ POMPOS INHIBITORIAI	19
GLIUKOKORTIKOIDAI	19
BIOLOGINĖ TERAPIJA	21
STEMPLĖS DILATACIJA	22
PROGNOZĖ	22
IŠVADOS:	22

SANTRAUKA

Nors seniau laikytas reta patologija, dabar eozinofilinis ezofagitas yra viena dažniausiai diagnozuojamų ligų vaikams su mitybos sutrikimais ir suaugusiems, besiskundžiantiems rijimo sutrikimais (1). Yra pastebimas kasmet didėjantis eozinofilinio ezofagito sergamumas, todėl pirminės sveikatos priežiūros gydytojui yra svarbu įtarti šią ligą bei nukreipti pacientus specialistams (2–4). Suaugusius, sergančius eozinofiliniu ezofagitu, dažniausiai vargina disfagijos simptomai, tuo tarpu vaikams simptomai dažnai yra nespecifiniai (5). Endoskopiškai ligai yra būdingi trachėją primenantys žiedai, linijinės vagos, balkšvas eksudatas, edemiška, blyški gleivinė bei stemplės susiaurėjimas – striktūra (6,7). Tačiau endoskopiniai radiniai nėra būdingi visiems pacientams arba gali būti neryškūs, todėl esant eozinofilinio ezofagito įtarimui rekomenduojama visada paimti stemplės biopsijas (8,9). Diagnozės patvirtinimui reikalingas stemplės bioptatų histologinis ištyrimas ir rasta izoliuota stemplės eozinofilija - ≥ 15 eozinofilų didelio padidavimo regėjimo lauke arba ≥ 60 eozinofilų kvadratiname milimetre (8). Eozinofilinis ezofagitas gali būti gydomas dieta ar medikamentais (protonų pompos inhibitoriais ar gliukokortikoidais), o ligos komplikacijos gydomos endoskopinėmis dilatacijomis (10–12). Norint išvengti ligos grįžimo ir komplikacijų, yra reikalingas nuolatinis ilgalaikis eozinofilio ezofagito gydymas (13–15). Šioje literatūros apžvalgoje mes plačiau apžvelgiame eozinofilinio ezofagito epidemiologiją, etiologiją, patogenezę, būdingiausius simptomus ir ligonių prisitaikymą prie jų, diagnostiką, gydymo būdus ir ligos prognozę.

RAKTAŽODŽIAI

Eozinofilinis ezofagitas, stemplės eozinofilija, disfagija, maisto strigimas, stemplės striktūra, stemplės dilatacija.

SUMMARY

Although previously considered a rare pathology, eosinophilic esophagitis is now one of the most commonly diagnosed diseases in children with eating disorders and in adults with dysphagia (1). Incidence of eosinophilic esophagitis is getting higher every year so it is very important for the

primary care provider to suspect the disease and to refer patients to specialists for further diagnosis (2–4). Adults with eosinophilic esophagitis are more likely to experience symptoms of dysphagia, whereas symptoms in children are usually nonspecific (5). Endoscopic findings in patients with eosinophilic esophagitis are tracheal-like rings, linear furrows, white exudates, edemous, pale mucosa, and narrowing or stricture of the esophagus (6,7). In all cases where eosinophilic esophagitis is a clinical possibility (even when normal mucosa is visualized during endoscopy), esophageal biopsy is recommended (8,9). For eosinophilic esophagitis to be confirmed, histologic evaluation is needed. The count of eosinophils in esophageal biopsy specimens is needed to be at least 15 eosinophils per high power field (or ≥ 60 eosinophils / mm²) (8). Eosinophilic esophagitis can be treated with diet or medication (proton pump inhibitors or glucocorticoids), and complications of the disease are treated with endoscopic dilatations (10–12). To prevent eosinophilic esophagitis relapse and complications, continuous long-term treatment is required (13–15). In this review, we provide a broader look of the epidemiology, etiology, pathogenesis, symptoms and patient adaptation, diagnostics, treatment modalities and prognosis of eosinophilic esophagitis.

KEYWORDS

Eosinophilic esophagitis, esophageal eosinophilia, dysphagia, food impaction, esophageal stricture, esophageal dilatation.

PADĖKA

Dėkoju baigiamojo darbo vadovui prof. dr. Vaidotui Urbonui už pastabas, pataisymus ir skirtą laiką.

INTERESŲ KONFLIKAS

Interesų konflikto nebuvo.

ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS

Etikos komiteto leidimas atliekant aprašomojo tipo literatūros apžvalgą nėra reikalingas.

SANTRUMPOS

d.p.r.l – didelio padidinimo regėjimo laukas

DVED – dviejų maisto produktų eliminavimo dieta

EoE – eozinofilinis ezofagitas

Eos – eozinofilai

FEGDS – fibroezofagogastroduodenoskopija

GERL – gastroezofaginio reflukso liga

GKK – gliukokortikoidai

HE – hematoksilinas – eozinas
IgE – imunoglobulinas E
IL – interleukinas
KMED – keturių maisto produktų eliminavimo dieta
NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo
ODM - odos dūrio mėginys
OLT – odos lopo testas
PED – pieno eliminacinė dieta
PPI – protonų pompos inhibitoriai
PPI-JSE – protonų pompos inhibitoriams jautri stemplės eozinofilija
ŠMED – šešių maisto produktų eliminavimo dieta
TAF-beta – transformuojantis augimo faktorius – beta
Th2 – antro tipo T-helperiai limfocitai
TNF – tumoro nekrozės faktorius
ULSLP - užkrūčio liaukos stromos limfopoetinas

IVADAS

Eozinofilinis ezofagitas (EoE) yra aplinkos alergenų ir imuninio organizmo atsako sukelta liga, kuriai būdinga stemplės gleivinės eozinofilija ir stemplės disfunkcija (16). EoE pirmą kartą buvo aprašytas 1977m. Dobbins *et al* (17). Ištyrus paimtus stemplės bioptatus, buvo rasti histologiniai pakitimai būdingi EoE, tačiau pacientui buvo diagnozuotas eozinofilinis gastroenteritas su stemplės pažeidimu. Seniau buvo manoma, kad stemplės eozinofilija yra būdinga gastroezofaginio reflukso ligai (GERL) ar eozinofiliniam gastroenteritui. Kaip atskiras klinikinis sindromas EoE buvo išskirtas 1993m., kai atlikto tyrimo metu pacientams su stemplės disfunkcija buvo nustatytas normalus stemplės pH, o pacientų simptomai ir histologiniai tyrimai negerėjo taikant rūgštingumą mažinantį gydymą ar antirefliuksines operacijas (18,19). Susidomėjimas EoE liga augo, gerėjo ligos atpažinimas, bet kildavo vis daugiau painiavos dėl EoE diagnostikos kriterijų ir gydymo. Norėdami išspęsti šias bėdas, multidisciplininė gydytojų komanda 2007m. išleido pirmąsias EoE diagnostikos ir gydymo rekomendacijas (10). Pastaruoju metu labai padaugėjo su EoE susijusios literatūros, tačiau nepaisant to, pacientų teigimu EoE diagnozavimas vis dar užtrunka per ilgai. Todėl labai svarbu yra įvairių specialybių gydytojų (pirminės sveikatos priežiūros gydytojų, alergologų, gastroenterologų, patologoanatomų ir dietologų) multidisciplininis bendradarbiavimas. Pirminės sveikatos priežiūros gydytojui svarbu kuo greičiau įtarti EoE ir nukreipti pacientus specialistams (2). Šiuo metu EoE yra nustatomas vis dažniau ir yra laikomas pagrindine priežastimi suaugusiems,

besiskundžiantiems disfagija ir maisto strigimu stemplėje, bei viena dažniausių priežasčių, sukeliančių maitinimosi sutrikimus vaikams (1).

LITERATŪROS PAIEŠKOS STRATEGIJA

Literatūros paieška buvo atlikta nuo 2022m. sausio 15d. iki 2022m. balandžio 17d. su raktažodžiais „eosinophilic“ ir „esophagitis“ ar „oesophagitis“ naudojant Pubmed duomenų bazę. Buvo naudojami tik anglų kalba parašyti straipsniai. Perskaičius straipsnių santraukas, buvo atrinkti tinkamiausi literatūros apžvalgai straipsniai. Aprašant EoE diagnostiką ir gydymą, buvo naudojami tik naujesni nei 20m. senumo moksliniai straipsniai.

DARBO TIKSLAS

Šios literatūros apžvalgos tikslas – apžvelgti EoE etiologiją, patogenezę, diagnostiką ir gydymą. Pateikti geriausius EoE diagnostikos bei gydymo būdus ir išvadas sveikatos priežiūros specialistams.

APIBRĖŽIMAS

EoE yra lėtinė, vietinė imuninės sistemos sukelta liga, kuriai būdingi klinikiniai simptomai, susiję su stemplės disfunkcija, o histologiškai matomas stemplės uždegimas su vyraujančiais eozinofilais. Kitos sisteminės ir vietinės stemplės eozinofilijos priežastys turėtų būti atmestos. Klinikiniai simptomai ar patologiniai radiniai neturėtų būti interpretuojami atskirai. (11)

EPIDEMIOLOGIJA

Restrospektyvių tyrimų metu buvo nustatytas didėjantis EoE paplitimas tiek vaikams, tiek suaugusiems, tačiau sunku nustatyti, ar tai yra tikras ligos padidėjimas, ar pagerėjusi ligos diagnostika ir atpažinimas (3,4). Taip pat EoE paplitimo didėjimas gali būti pastebimas dėl 2011m. pasikeitusių EoE diagnostikos kriterijų ir protonų pompos inhibitoriams jautrios stemplės eozinofilijos (PPI-JSE) priskyrimo EoE.

Remiantis 2015m. Arias *et al.* (4) atlikta sistemine apžvalga su metaanalize EoE sergamumas pasaulyje buvo 3,7 nauji atvejai 100.000 gyventojų per metus. Sergamumas buvo stebimas didesnis suaugusiųjų tarpe, nei vaikų (atitinkamai 7 ir 5,1 naujas atvejais 100.000 gyventojų per metus). EoE paplitimas buvo 22,7 atvejai 100.000 gyventojų. Paplitimas taip pat buvo stebimas didesnis suaugusiems – 32,5 atvejai 100.000 gyventojų suaugusiems ir 19,1 atvejais 100.000 gyventojų vaikams.

EoE gali sirgti visų amžiaus grupių pacientai – literatūroje aprašyti atvejai nuo kūdikystės iki vyriausio 98 metų paciento (20). Tačiau suaugusiems EoE dažniausiai diagnozuojamas jauname amžiuje - trečiame gyvenimo dešimtmetyje (21). Vaikams EoE dažniausiai diagnozuojamas 6 – 10,5m. amžiuje (22).

ETIOLOGIJA

EoE sukelia 2 pagrindiniai faktoriai: maisto produktai ir aeroalergenai.

Kad EoE turi alerginę etiologiją pirmą kartą buvo įtarta 1995m. po Kelly *et al.* (41) tyrimo pritaikius griežtą aminorūgščių mišiniu grįstą dietą ir pastebėjus gerą pacientų atsaką į gydymą. Vėliau buvo nustatyti ir pagrindiniai, pacientams EoE sukeliantys dažniausiai, maisto produktai: karvės pieno baltymas, kiaušiniai, kviečiai, soja, riešutai, žuvis / jūros gėrybės) (42). Daugumai pacientų, sergančių EoE, taip pat galima nustatyti imunoglobulino E (IgE) sukeltą alergiją aplinkos ar maisto alergenams (30–33). Aeroalergenai gali veikti sistemškai, arba pacientai įkvėpę gali juos nuryti, o tai gali sukelti vietinį uždegimą stemplėje (34). Tyrimų metu alergija maisto produktams buvo nustatyta 14,6 – 43,2% EoE sergančių pacientų, alergija aeroalergenams 71 – 93%, o 24% pacientų bent kartą gyvenime buvo patyrę anafilaksiją (12,32,33,35). Taip pat buvo atkreiptas dėmesys į EoE diagnozės nustatymo sezoniškumą. Buvo pastebėta, kad EoE yra reikšmingai dažniau diagnozuojamas pavasarį ir vasarą lyginant su rudeniu ir žiema (32). O pacientams sergantiems EoE ir alerginiu rinitu, tam tikrais sezonais buvo pastebėtas EoE simptomų paūmėjimas priklausomai nuo aeroalergenų, kuriems jie yra jautrūs (36,37).

Atlikti bandymai su gyvūnais, genetiniai, epidemiologiniai tyrimai bei eliminacinių dietų efektyvumas taip pat nustatė, kad EoE yra su atopija susijusi liga (43). 2017m. Mohammad *et al.* (28) atlikto tyrimo metu buvo rasta, kad 77,5% pacientų, sergančių EoE, sirgo viena atopine liga, o 47,9% pacientų turėjo daugiau nei vieną atopinę ligą. Pacientai, sergantys atopinėmis ligomis, lyginant su bendra populiacija buvo jaunesni, turėjo dažnesnę šeiminių atopinių ligų anamnezę, jų kraujo tyrimuose buvo stebima didesnė eozinofilija ir didesni serumo IgE kiekiai. Atlikta sisteminė apžvalga su metaanalize taip pat patvirtino, kad atopinės ligos – bronchinė astma, alerginis rinitas ir egzema buvo dažnesni tarp EoE pacientų, nei kontrolinėje grupėje (29).

Nepaisant IgE alerginių reakcijų predispozicijos, šiuo metu manoma, kad EoE labiau yra asocijuotas su imunoglobulinu G4 (IgG4) (44,45).

PATOGENEZĖ

Kai kuriems asmenims kontaktas su specifiniais aplinkos antigenais sukelia stemplės epitelio apsauginę reakciją. Stemplės epitelis išskiria alerminus, interleukiną-33 (IL-33) ir užkrūčio liaukos stromos limfopoetiną (ULSLP). Šie citokinai savo ruožtu stimuliuoja 2 tipo T-helperius (Th2) limfocitus, kurie išskiria IL-4, IL-5 ir IL-13. IL-4 ir IL-13 sukelia matomus stemplės epitelio pokyčius, tokius kaip pamatinių ląstelių hiperplazija ir padidėję intraląsteliniai tarpai. Išsiskyre chemotaksinai, IL-5 ir eotaksinas-3 skatina granulocitų (eozinofilų, bazofilų, putliųjų ląstelių) infiltraciją. Eozinofilai gleivinėje gamina transformuojantį augimo faktorių – beta (TAF-beta). Susidariusi mišri citokinų aplinka taip pat prisideda prie fibroblastų aktyvacijos pamatinėje

plokštelėje, kolageno nusėdimo ir audinių sustandėjimo. Visas šis procesas sukelia lėtinį uždegimą, kuris mažina stemplės epitelio vientisumą, pažeidžia gleivinę ir laikui bėgant sukelia fibrozę (46,47).

RIZIKOS VEIKSNIAI

Vyrai (suaugę ir vaikai) turi maždaug 2-3 kartus didesnę riziką sirgti EoE (4,20,22–25). EoE paplitimas pacientams pagal lytį skiriasi: 53,8 atvejai 100.000 gyventojų vyrams, 20,1 atvejis 100.000 gyventojų moterims (4). Didesnę riziką sirgti EoE palyginus su kitomis rasėmis turi baltaodžiai. 2016m. publikuotame Jungtinių Amerikos Valstijų populiacijos tyrime iš beveik 8000 EoE sergančių pacientų, 89,3% buvo baltaodžiai, 6,1% - afroamerikiečiai, 5,6% - azijiečiai (26). Tam tikrose subpopuliacijose, pvz. pacientai, kuriems atlikta endoskopija dėl maisto stemplėje strigimo, EoE paplitimas yra žymiai didesnis – siekia net iki 54% (18).

Taip pat buvo pastebėta ir genetinė EoE predispozicija. EoE paveldimumo rizika yra apie 2% (27). Genomo tyrimai nustatė, kad EoE pacientams dažniau yra pakitę genai koduojantys užkrūčio liaukos stromos limfopoetiną, eotaksiną-3 ir kalpainą-14, kurie veikia EoE patogenezėje (18). *Helicobacter pylori* buvimas sumažina EoE išsivystymo riziką. 2019m. Shah *et al.* (40) metaanalizė nustatė 37% mažesnę riziką sirgti EoE pacientams, turintiems *Helicobacter pylori*. Tuo galėtų būti paaiškintas ir bendras EoE paplitimo augimas, nes žmonių, turinčių *Helicobacter pylori*, kiekis bendroje populiacijoje mažėja. 2018 Koutlas *et al.* (25) atliktas atvejų kontrolės tyrimas taip pat nustatė, kad pacientai, sergantys EoE, žymiai rečiau rūkė ir vartojo nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Galimais EoE rizikos veiksniais yra laikomi tam tikri ankstyvos vaikystės gyvenimo faktoriai. Didesnę riziką sirgti EoE galimai turi pacientai, pirmaisiais gyvenimo metais vartoję antibiotikus, gimę neišnešioti ar gimę atlikus Cezario pjūvio operaciją, gulėję naujagimių intensyvios terapijos skyriuje, gyvenantys mažesnio populiacijos tankio vietose ar vaikystėje maitinti specialiais mišiniais, o ne motinos pienu (38,39).

SIMPTOMAI

Tiek vaikai, tiek suaugusieji, sergantys EoE, paprastai yra geros bendros būklės ir nėra sunkūs ligoniai. Vaikai įprastai skundžiasi įvairiais nespecifiniais simptomais, kurie dažniausiai priklauso nuo amžiaus. Kūdikiams ir mažiems vaikams dažnai būdingas dirglumas, sumažėjęs apetitas, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas. Tuo tarpu vyresni vaikai ir suaugusieji, dažniau kenčia nuo disfagijos, rėmens ar maisto, tablečių ir panašių daiktų strigimo stemplėje (**1 lentelė**) (5). Apie trečdalis negydytų EoE pacientų ligos eigoje patiria maisto stemplėje užstrigimą, kuriam reikalingas endoskopinis pašalinimas (1). Dėl maisto stemplėje užstrigimo ir forsuito vėmimo stengiantis maistą pašalinti, pacientams gali pasireikšti Mallory-Weiss ar Boerhaave sindromai (48).

Nėra iki galo aišku, kodėl simptomai tarp skirtingų amžiaus grupių skiriasi. Manoma, kad tai gali būti dėl skirtingos ligos patofiziologijos, skirtingo pacientų gebėjimo įvardinti simptomus dėl amžiaus, ar dėl skirtingos ligos trukmės ir pažeidimo laipsnio (49).

Buvo pastebėtas simptomų skirtumas ir tarp lyčių. Moterys dažniau skųsdavosi uždegimo sukeltais simptomais, tokiais kaip rėmuo ar krūtinės skausmas. Vyrai dažniau nurodydavo kenčiantys nuo disfagijos ir maisto stemplėje strigimo (50,51). Tai galėtų reikšti, kad vyrai yra labiau linkę į stemplės remodeliavimąsi ir striktūrų formavimąsi nei moterys.

Disfagijos simptomų išaiškinimas gali būti apsunkintas visiems pacientams, nes per ilgus ligos metus pacientams nesąmoningai išsivysto kompensaciniai valgymo įpročiai, kad sumažintų ligos simptomų sukeltus nepatogumus. Šie įpročiai apima: lėtą valgymą, per didelį maisto kramtymą iki sutrynymo, maisto pjaustymą į mažus gabaliukus, valgymą užsigeriant dideliu kiekiu vandens, gausų padažų vartojimą siekiant suvilgyti maistą, pakartotinį to paties kąsnio rijimą, tam tikro kietos konsistencijos ar sauso maisto (pvz. duonos, mėsos) vengimą, tablečių sutraiškymą ar tablečių vartojimo vengimą (2). Šie įpročiai gali tapti problema tėvams, nes taip gali prailgėti vaiko maitinimo ar valgymo laikas. Taip pat pacientai gali vengti valgyti viešoje erdvėje, nes tai jiems gali kelti neigiamas emocijas ar nepatogumus (52). Dėl maisto strigimo pacientams gali kilti ir psichosocialinių problemų: padidėti jautrumas, atsirasti nerimas (53). Reikėtų atidžiai rinkti anamnezę iš vaikų, nes vaikai gali nesuprasdami neigti turintys rijimo sutrikimų paklausus tiesiogiai. Vaikų reikėtų paklausti papildomų klausimų, tokių kaip „Ar valgant maistą reikia užsigerti vandeniu? Ar šeimoje baigiate valgyti maistą paskutinis? Ar vengiate tam tikrų maisto produktų, kaip mėsa, ryžiai ar duona?“ Gavus teigiamą atsakymą, taip pat reikėtų pagalvoti apie disfagiją ir išsivysčiusius kompensacinius įpročius (5).

1 lentelė. EoE būdingi simptomai (2,5,54).

Vaikai	Paaugliai ir suaugusieji
Pilvo skausmas	Rijimo sutrikimai
GERL simptomai: Krūtinės skausmas / rėmuo / atsirūgimai rūgščiai	Maisto stemplėje strigimas
Kosulys	Krūtinės skausmas / rėmuo
Valgymo sutrikimai: sumažėjęs apetitas / maisto atsisakymas / anoreksija	
Springimas / žagsėjimas	
Pykinimas / vėmimas / atpylinėjimas	
Gerklės skausmas	
Sutrikęs miegas	
Svorio kritimas / sutrikęs augimas	

DIAGNOSTIKA

EOZINOFILINIO EZOFAGITO DIAGNOSTIKOS KRITERIJAI

2018m. Dellon *et al.* (8) išleido naujausias sutarimo rekomendacijas paremtas sisteminė literatūros apžvalga ir ekspertų nuomone ir apibrėžė EoE diagnostikos kriterijus (norint patvirtinti EoE diagnozę, reikalingi visi 3 kriterijai):

1. Stemplės disfunkcijos simptomai (**1 lentelė**).
2. ≥ 15 eozinofilų didelio padidėjimo regėjimo lauke (d.p.r.l) (≥ 60 eozinofilų / mm^2) stemplės histologijos mėginiuose (eozinofilinė infiltracija turėtų būti nustatoma tik stemplės preparate).
3. Kitų ligų, galinčių sukelti stemplės eozinofiliją atmetimas (**2 lentelė**).

EoE būdinga paciento atopinė anamnezė bei stemplės endoskopiniai pažeidimai. Endoskopijos metu gali būti matomi būdingi pakitimai: trachėją primenantys žiedai, linijinės vagos, balkšvas eksudatas, edemiška, blyški gleivinė, stemplės susiaurėjimas (6).

Viena iš ligų, kuriai histologiškai taip pat būdinga stemplės eozinofilija, yra GERL, tačiau pastarosios ligos metu stemplėje būna tik pavieniai eozinofilai (0 – 4 eos / d.p.r.l). Pirmosiose 2007m. išleistose EoE gairėse, EoE diagnozei patvirtinti reikėjo neveiksmingo paciento gydymo protonų pompos inhibitoriais (PPI) arba normalaus paciento stemplės reflukso indekso (10). Buvo manoma, kad tik GERL, kaip su rūgštingumu susijusi liga, gali sėkmingai reaguoti į antacidinį PPI poveikį. 2011m. išleistose atnaujintose EoE gairėse buvo pastebėta, kad dalis EoE reaguoja į gydymą PPI, todėl tokia liga buvo pavadinta PPI jautria stemplės eozinofilija (PPI-JSE) ir atskirta nuo GERL. Vėlesni tyrimai nustatė, kad EoE ir PPI-JSE yra vienodos fenotipiškai ligos ir klinikiniais, endoskopiniais, pH monitoravimo, histologiniais ir molekuliniais duomenimis nesiskiria, todėl 2017m. gairėse PPI-JSE apibrėžimo kaip atskiros ligos buvo atsisakyta. EoE atskyrimas nuo GERL dar ir dabar tebėra ginčų ir klinikinių tyrimų sritis, tačiau šiuo metu yra manoma, kad gydymui protonų pompos inhibitoriais jautri stemplės eozinofilija yra plataus EoE spektro dalis. Todėl PPI vis dažniau yra taikomi gydant EoE ir nebėra naudojami EoE diagnostikoje (11,12,55).

2 lentelė. Ligos, galinčios sukelti stemplės eozinofiliją (8,16).

Eozinofilinis ezofagitas
Eozinofilinis gastritas, gastroenteritas ar kolitas su stemplės pažeidimu
GERL
Achalazija ir kiti stemplės judrumo sutrikimai
Hipereozinofilinis sindromas

Krono liga su stemplės pažeidimu
Stemplės virusinės / grybelinės / parazitinės infekcijos
Jungiamojo audinio ligos
Hipermobilumo sindromai
Autoimuninės ligos ir vaskulitai
Stazinis ezofagitas
Dermatologinės ligos su stemplės pažeidimu (pvz. pūslinė)
Padidėjusio jautrumo vaistams reakcijos
Tablečių sukeltas ezofagitas
Transplantato prieš šeimininką liga
Įvairios paveldimos ligos

ENDOSKOPIJA

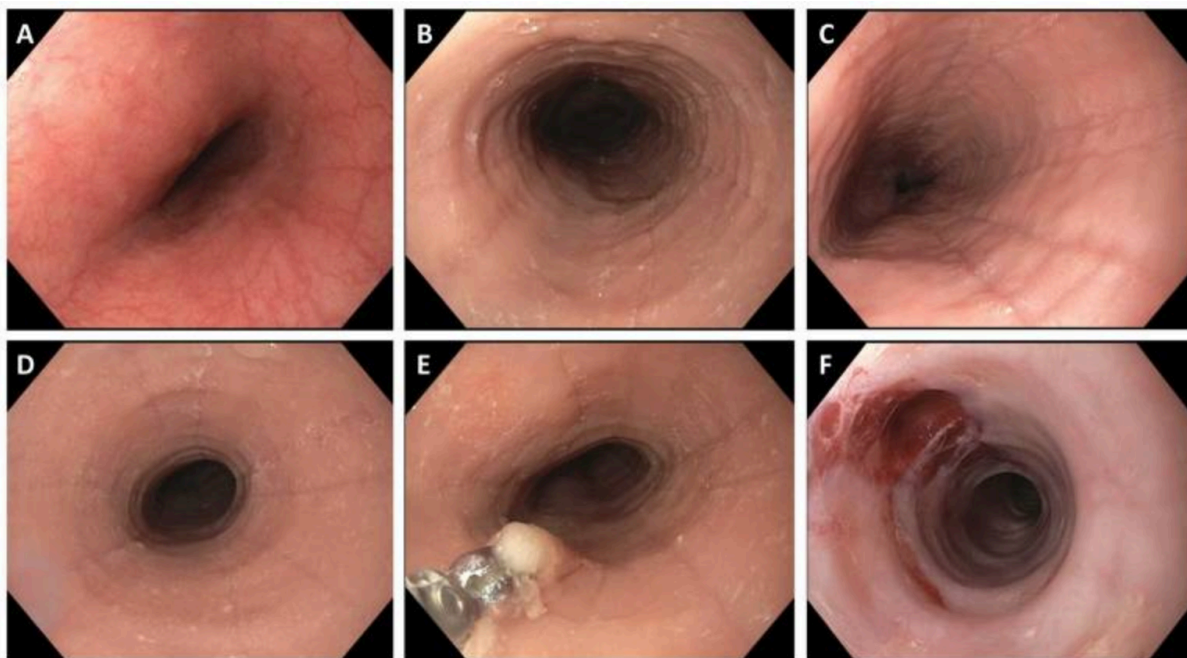
Pacientams, kuriems įtariamas EoE rekomenduojama atlikti fibroezofagogastroduodenoskopija (FEGDS) (8). EoE endoskopiškai būdinga: stemplės žiedai (dar vadinama stemplės trachealizacija), balkšvas eksudatas (dar vadinamas apnašomis ar baltomis dėmėmis), išilginės vagos (dar vadinamos vertikaliomis linijomis), edema (dar vadinama išblyškusia gleivine), kačių stemplė (dar vadinama skersinėmis stemplės raukšlėmis), susiaurėjęs stemplės spindis, striktūros ir krepinio popieriaus (*crepe-paper*) stemplė (dar vadinama trapia stemplės gleivine) (**1 paveikslas**). Šiuos endoskopinius radinius rekomenduojama apibūdinti remiantis standartizuota endoskopine stemplės pažeidimo skaičiavimo sistema – EREFS (sistemos pavadinimas kilęs nuo angliskų pavadinimų pirmųjų raidžių: *Edema*, *Rings* – žiedai, *Exudates* - eksudatai, *Furrows* - vagos, *Strictures* - striktūros) (7). Taip pat EoE sergantiems pacientams atliekant endoskopijas ir imant stemplės biopsijas gali būti jaučiamas vadinamas „traukimo ženklas“ (ang. „*pull sign*“). Šis terminas apibūdina, kad bioptuojant stemplę biopsinėmis žnyplėmis, endoskopuotojui gleivinė atrodo sukietėjusi ir jaučiamas didesnis pasipriešinimas stengiantis atplėšti stemplės mėginio gabaliuką nuo stemplės gleivinės (56).

Suaugusiems, sergantiems EoE endoskopinio tyrimo metu dažniausiai yra randama trapi stemplės gleivinė ir edema (59,3%), trachealizacija (49,2%), striktūros (39,7%), eksudatai (15,7%) ir susiaurėjusio spindžio stemplė (5,3%) (6). Vaikams, sergantiems EoE, 32% endoskopijų yra be makroskopinių pakitimų, o dažniausi radiniai yra išilginės vagos (41%), eksudatai (15%) ir trachealizacija (12%) (57). Endoskopinių radinių neužtenka EoE diagnozės patvirtinimui. EoE patvirtinimui yra reikalinga stemplės biopsija ir mėginiuose rasta eozinofilija (11). EoE sergantiems pacientams FEGDS turėtų būti atliekama itin atsargiai, nes jiems gali pasireikšti su endoskopija susijusios komplikacijos, pvz. gleivinės plyšimai ar stemplės perforacija (58,59).

Norint padidinti EoE diagnostavimo jautrumą, yra rekomenduojama imti bent 6 stemplės biopsijas (11). 2009m. Shah *et al.* (60) atliktas tyrimas vaikams, sergantiems EoE, nustatė, kad histologinio tyrimo jautrumas skyrėsi priklausomai nuo paimtų biopsijų kiekio. Paėmus 1 stemplės biopsijos mėginį, tyrimo jautrumas buvo tik 73%. Didinant stemplės biopsijų kiekį iki 2, 3 ir 6, tyrimo jautrumas didėjo iki atitinkamai 84%, 97% ir 100%. 2014m. Nielsen *et al.* (61) atliko panašų tyrimą su suaugusiais, sergančiais EoE, ir nustatė, kad po 1, 4, 5, 6 stemplės biopsijų, tyrimo jautrumas didėjo atitinkamai nuo 63% iki 98%, 99% ir >99%.

Kita histologinio ištyrimo rekomendacija yra stemplės biopsijas imti bent iš 2 skirtingų stemplės anatominių vietų fokusuojantis į uždegimiškos gleivinės vietas (pvz. eksudatus ar išilgines vagas) – jos dažniausiai pasižymi didesniu eozinofilų skaičiumi. Biopsijos tipiškai imamos iš proksimalinės ir distalinės stemplės dalių. Tyrimais nustatyta, kad EoE būdingi pokyčiai gali būti tik lokaliuose stemplės dalyse, todėl skirtingų vietų biopsavimas didina tyrimo jautrumą (62–64). Tos pačios endoskopijos metu rekomenduojama paimti ir skrandžio bei dvylikapirštės žarnos biopsijas, kad būtų galima atmesti kitas eozinofilines gastrointestinio trakto ligas (eozinofilinį gastritą, gastroduodenitą ar kolitą) (11). Taip pat, kadangi endoskopinio tyrimo metu ne visiems pacientams matoma pažeista stemplės gleivinė arba radiniai gali būti subtilūs, rekomenduojama imti stemplės biopsijas visiems pacientams, kuriems yra EoE įtarimas (9).

1 paveikslas. EoE būdingi endoskopiniai pokyčiai (2).



(A) Normali stemplės gleivinė. (B) Stemplėje gleivinėje matomi žiedai, vagos, edema ir eksudatai. (C) Stemplės gleivinėje matoma edema, gilios vagos nedideli eksudatai. (D) Stemplės gleivinėje matomi neryškūs žiedai, vagos, edema, eksudatai, matoma stemplės striktūra. (E) Imama stemplės biopsija. (F) Stebimas labai siauras stemplės spindis, standūs žiedai, edema. Matoma atlikta stemplės dilatacija – ties 11 valanda matomas gleivinės įplyšimas (2).

HISTOLOGIJA

Vienas iš EoE diagnostikos kriterijų yra padidėjęs eozinofilų skaičius stemplės histologijos mėginiuose (8). Priimta EoE histologinės diagnozės patvirtinimo slenkstinė riba yra ≥ 15 eos / d.p.r.l arba ≥ 60 eos / mm² stemplės gleivinėje imant didžiausią eozinofilų koncentraciją ištirtuose biopstatuose (11). Įrodyta, kad 15 eos / d.p.r.l. riba turi 100% jautrumą ir 96% specifiškumą (65). Norint objektyviau paskaičiuoti eozinofilų skaičių, rekomenduojama vertinti eozinofilų skaičių kvadratiname milimetre. Reikėtų atsižvelgti į mikroskopo specifiką, t.y. pažiūrėti, ar mikroskopo didelio padidinimo laukas yra 0,2 ar 0,3 mm², ir perskaičiuoti eozinofilus pagal formulę: eos / d.p.r.l. x (mikroskopo d.p.r.l. plotas mm²).

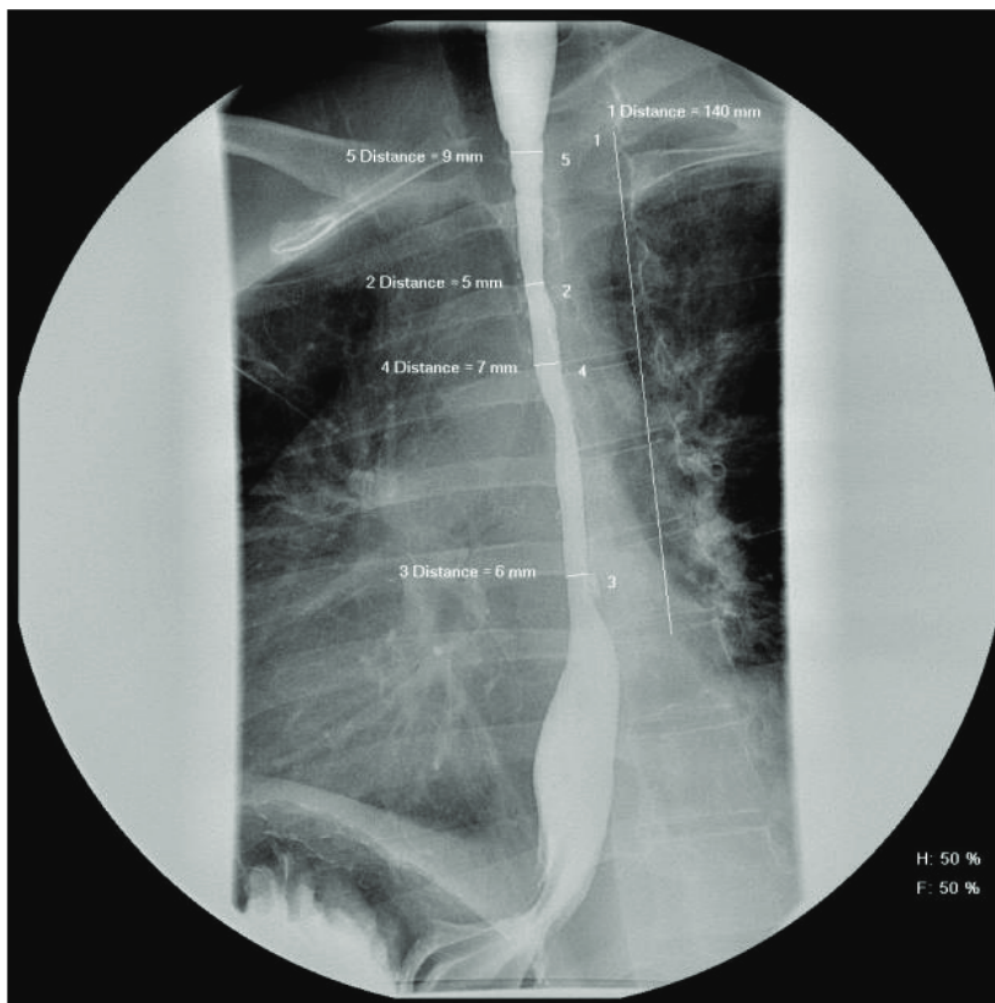
Be didelio kiekio eozinofilų, EoE histologiškai būdingi ir kiti radiniai: eozinofiliniai mikroabscesai, padidėję tarpląsteliniai tarpai, sustorėjusi gleivinė su pamatinio (bazinio) sluoksnio hiperplazija ir papildų prailgėjimu, ar pamatinės plokštelės fibrozė (66,67). EoE taip pat būdingas uždegiminių ląstelių - limfocitų, putliųjų ląstelių ir bazofilų - padidėjimas biopstatuose (68,69).

Pagal EoE rekomendacijas, klinikinėje praktikoje EoE histologiniam įvertinimui pakanka dažymo hematoksilinu – eozinu (HE). Specifiniai dažymo būdai, imunohistochemija ir elektroninė mikroskopija yra atliekami tik klinikinių tyrimų tikslais (11).

EZOFAGOGRAFIJA

Radiologiniai tyrimai EoE diagnostikoje yra naudojami rečiau nei endoskopiniai. Jie nėra naudingi vertinant uždegiminį ligos komponentą, tačiau gali būti naudingi vertinant fibrostenotinius - anatominius stemplės pakitimus (70). Atliekant ezofagografiją galima matyti stemplės susiaurėjimą, striktūras, trachealizaciją (**2 paveikslas**) (71,72). Tyrimais nustatyta, kad ezofagografija gali padėti nustatyti endoskopiškai nematomas stemplės striktūras. 71% suaugusių, sergančių EoE, po ezofagografijos buvo nustatyta endoskopiškai nediagnozuota stemplės striktūra (72). 55% vaikų, sergančių EoE, atlikus ezofagografiją taip pat buvo nustatyta endoskopiškai nematoma stemplės striktūra (73).

2 paveikslas. Ezofagografijos metu matomas stemplės susiaurėjimas (74).



LABORATORINIAI TYRIMAI

EoE turi ryšį su atopinėmis ligomis, todėl su atopija susiję laboratorinių tyrimų nukrypimai EoE taip pat yra būdingi, nors ir nėra įtraukti į diagnostinius kriterijus. EoE sergantiems pacientams (40-60% pacientų) gali būti randama nežymiai padidėjęs IgE kiekis serume ir nedidelė periferinė eozinofilija kraujyje (75–77).

ALERGINIAI TESTAI

Alerginiais testais pacientams ieškome maisto, kontaktinių ar inhaliacinių alergenų. Šiuo metu naudojami dviejų grupių alergenų paieškos tyrimai: IgE sąlygotos alergijos testai (odos dūrio mėginys (ODM), specifiniai IgE) bei ne IgE sąlygotos alergijos tyrimai (odos lopo testas (OLT), virškinamojo trakto gleivinių testai) (11,42,78,79). Deja, visi šie testai prastai nustato konkrečius EoE sukeliančius alergenų (78,80,81). Alerginių testų neigiama prognostinė vertė yra žymiai reikšmingesnė, nei teigiama prognostinė vertė (82). Pienas, kuris yra laikomas dažniausiu EoE sukeliančiu maisto produktu, turi prasčiausią alergenų tyrimų prognostinę vertę (78,83). Dėl prasto veiksmingumo alerginiai testai klinikinėje praktikoje yra naudojami retai.

GYDYMAS

EoE gydymas tiek vaikams, tiek suaugusiems susideda iš kelių skirtingų gydymo būdų: dietinio gydymo, medikamentinio gydymo (PPI ar gliukokortikoidai (GKK)) bei komplikacijų gydymo - endoskopinių stemplės dilatacijų (10–12). Kadangi EoE yra lėtinė, progresuoti linkusi liga, pacientams dažnai yra reikalingas palaikomasis gydymas visą gyvenimą (13). Nėra įrodymų, kuris gydymas yra geriausias gydant EoE, todėl gydymo pasirinkimas turėtų būti aptartas su kiekvienu pacientu individualiai, įvertinant jo lūkesčius ir norus, paliekant galimybę laikui bėgant gydymą pakeisti (11). EoE gydymo tikslai turėtų būti simptomų išnykimas, sumažėjusi iki <15 eos / d.p.r.l. stemplės eozinofilija bei komplikacijų, tokių kaip stemplės striktūra, prevencija (44). EoE gydymo sėkmė yra vertinama keliais lygmenimis: klinikinė (simptomų nebuvimas), histologinė, endoskopinė ar pilna ligos remisija (simptomų, endoskopinių ir histologinių požymių išnykimas) bei remisijos nebuvimas (aktyvi ligos eiga).

DIETA

Dietinio gydymo tikslas – išsiaiškinti specifinius maistinius veiksnius / alergenų, sukeliančius ligą ir sukurti personalizuotą dietą kiekvienam pacientui ilgalaikiam EoE remisijos išlaikymui (16).

Yra 3 skirtingi EoE dietinio gydymo būdai: elementinė dieta, alerginiais testais paremta eliminacinė dieta ir empirinė eliminacinė dieta (84). Arias *et al.* (85) EoE sergančių pacientų (didžioji jų dalis buvo vaikai) metaanalizė nustatė, kad histologinė EoE remisija laikantis elementinės dietos buvo pasiekta 91% pacientų, empirinės eliminacijos dietos – 72% pacientų, o alerginiais testais paremtos eliminacinės dietos – 46% pacientų.

Dietinis gydymas yra vienintelis į EoE etiopatogenezę orientuotas gydymas, kuriuo stengiamasi pašalinti ligą sukeliančius veiksnius (44). Dažnai dietinis gydymas yra pirmas pasirinkimas vaikams ir motyvuotiems suaugusiems. Esant gerai EoE reakcijai į dietinį gydymą, galima visą gyvenimą kontroliuoti ligą nenaudojant vaistų (86). Tačiau nutraukus dietinį gydymo režimą, ligos simptomai dažnai atsinaujina (14). Klinnert 2008m. (87) atliktas tyrimas su EoE sergančiais vaikais ir jų tėvais atskleidė psichosocialinius dietinio gydymo trūkumus. Nors kūdikiai ir jaunesnio amžiaus vaikai gerai toleravo net griežčiausią, t.y. elementinės dietos gydymą, vyresniems vaikams mitybos suvaržymai laikantis net ne tokios griežtos dietos sukėlė sunkumų ar psichologinių problemų. O 2020m. atlikto tyrimo metu, EoE sergantys suaugę pacientai nurodė dietinį EoE gydymą, kaip labiausiai gyvenimą apsunkinantį iš visų EoE gydymo būdų (88).

Prieš parenkant tinkamą dietą, pacientui yra rekomenduojama gastroenterologo, alergologo ir dietologo konsultacija. Dietologas turėtų paaiškinti pacientui, kaip laikytis dietos režimo ir pilnavertiškos mitybos ir kuo pakeisti pacientų mėgstamus produktus. Vaikams labai svarbu yra reguliariai sekti svorio ir ūgio augimą atsižvelgiant į amžiaus procentiles. Taip pat pacientams gali

reikėti vartoti papildus, nes pacientai gali negauti tam tikrų maisto medžiagų ir mikroelementų dėl specifinių maisto produktų eliminavimo iš mitybos (89).

Dietų skirtumai, privalumai bei trūkumai nurodyti **3 lentelėje**.

3 lentelė. EoE gydyti naudojamų dietų palyginimas.

	Elementinė dieta	Alerginiais testais paremta eliminacinė dieta	Empirinė eliminacinė dieta
Veiksmingumas¹	93,6%	50,8%	42,1 – 67,9%
Maisto apribojimas	Iš dietos eliminuojamos visos maisto grupės, skiriamas aminorūgščių mišinys	Iš dietos eliminuojami tie produktai, kuriems nustatyta alergija	Iš dietos empiriškai eliminuojama dažniausiai EoE sukeliantys maisto produktai
Privalumai	<ul style="list-style-type: none"> • Didžiausias veiksmingumas • Greitas atsakas į gydymą • Lengva informuoti pacientą, kaip laikytis dietos 	<ul style="list-style-type: none"> • Vidutinis veiksmingumas • Iš dietos pašalinami tik specifiniai maisto produktai 	<ul style="list-style-type: none"> • Didelis veiksmingumas • Galima vartoti daug kitų maisto produktų • Esant efektyviam gydymui, kai kuriuos produktus galima įvesti atgal į mitybą
Trūkumai	<ul style="list-style-type: none"> • Nemalonus skonis • Negalima valgyti normalių maisto produktų • Didelė kaina • Gali būti reikalingas nazogastrinis zondas arba gastrostoma • Labai stipriai mažėjanti gyvenimo kokybė • Galimas mitybos nepakankamumas ypač vaikams • Prastas dietos reikalavimų laikymasis • EoE sukeliančių maisto produktų nustatymas užtrunka labai ilgai • Reikalinga daug pakartotinių endoskopijų norint įvesti maistą atgal į mitybą 	<ul style="list-style-type: none"> • Reikalingas alerginis testavimas • Prastas alerginių testų patikimumas • Mažiausiai efektyvi iš EoE gydymo dietų • Jei pacientas labai alergiškas, gali tekti eliminuoti daug maisto produktų • Galimas mitybos nepakankamumas ypač vaikams 	<ul style="list-style-type: none"> • Vidutiniškai didelė kaina • Galimas mitybos nepakankamumas ypač vaikams • Nėra standartizuotų maisto įvedimo atgal į mitybą rekomendacijų • Dažniausiai EoE sukeliantys maisto produktai gali skirtis tarp populiacijų • Reikalinga daug pakartotinių endoskopijų norint įvesti maistą atgal į mitybą

¹ Rank *et al.* Metaanalizės duomenimis (55).

ELEMENTINĖ DIETA

Dar 1995m. atlikto tyrimo metu, buvo pastebėta EoE dietinio gydymo efektyvumas. 10 vaikų, sergančių EoE, buvo maitinami išimtinai aminorūgščių mišiniais. Jiems buvo pastebėtas laikinas simptominis ir histologinis pagerėjimas, kuris praėjo grįžus prie normalios mitybos (41). Vėliau atlikus panašius tyrimus suaugusiems, taip pat buvo pastebėtas dietinio gydymo efektyvumas EoE pacientams, taigi buvo padaryta išvada, kad dietinė terapija yra efektyvi gydant EoE (79,90). 2020m. Rank *et al.* (55) atlikta metaanalizė nustatė, kad 93,6% pacientų, kurie laikėsi elementinės dietos, pasiekė EoE histologinę remisiją lyginant su 13,3% pacientų, gydomų placebo, grupėje. Elementinės dietos esmė – pacientui 6 - 8 savaites yra skiriami aminorūgščių pagrindu pagaminti mišiniai, todėl yra eliminuojami absoliučiai visi maisto alergenai. Nepaisant didelio efektyvumo, ši dieta turi daug minusų: prastas mišinių skonis, didelė kaina, gyvenimo kokybės kritimas, prastas dietos reikalavimų laikymasis, galimas mitybos nepakankamumas. Taip pat kartais pacientams maitinimui netgi reikia įvesti nazogastrinį zondą ar padaryti gastrostomą (91). Todėl dažniausiai elementinė dieta yra naudojama mažiems vaikams, sunkiems pacientams ir pacientams, kuriems neveiksmingos kitos eliminacinės dietos.

ALERGINIAIS TESTAIS PAREMTA ELIMINACINĖ DIETA

Alerginiais testais paremtos dietos esmė – alerginiais testais nustatyti EoE sukeliančius alergenų. Maistas, kuris šiais testais yra nustatomas kaip potencialus alergenai, yra eliminuojamas iš paciento mitybos (78). 2020m. Rank *et al.* (55) atlikta metaanalizė nustatė, kad ši dieta yra veiksminga 50,8% pacientų, lyginant su 13,3% efektyvumu placebo grupėje. Kita metaanalizė nustatė, kad ši dieta yra gerokai veiksmingesnė vaikams nei suaugusiems – veiksmingumas atitinkamai 47,9% ir 32,2% (85). Kadangi pienas, kuris yra laikomas dažniausiu EoE sukėlėju, turi prasčiausią alerginių testų prognostinę vertę, buvo pastebėtas didesnis efektyvumas (77%) dietai, kurios metu buvo pašalinami ne tik pagal ODM ir OLT nustatyti alergenai, bet ir pienas (78,83).

Vienas pagrindinių alerginiais testais paremtos dietos privalumų yra mažesnio maisto produktų kiekio apribojimas. Tai leidžia sumažinti dietos kainą ir lengviau laikytis dietos režimo (84). Tačiau dėl palyginti prasto efektyvumo, didesnės empirinių eliminacinių dietų sėkmės ir gerų alerginių testų nebuvimo, ši dieta yra naudojama retai. Nepaisant to, apie ODM tyrimo atlikimą reikėtų pagalvoti tiriant vaikus. Dietos metu maisto eliminavimas iš mitybos gali įjautrinti vaiką pašalintam maisto produktui. Pacientas gali prarasti toleranciją tam produktui ir, grąžinant eliminuotą maistą atgal į mitybos planą, jam gali kilti greito tipo hiperjautrumo reakcijos ar netgi anafilaksinis šokas (92). Dėl šios priežasties vaikams taikant eliminacinę dietą yra rekomenduojama išrašyti leidžiamo epinefrino (93).

EMPIRINĖ ELIMINACINĖ DIETA

Pirmą kartą sėkmingas gydymas empirine eliminacine dieta buvo aprašytas 2006m. Kagalwalla *et al.* (94) pastebėjo, kad gydymas elementine dieta klinikinėje praktikoje yra sunkiai įgyvendinamas, o alerginiais tyrimais paremtų eliminacinių dietų efektyvumas yra mažas. Jo dieta rėmėsi šešių labiausiai alergijas sukeliančių maisto produktų Čikagos vaikų populiacijoje (karvės pieno baltymo, kiaušinių, kviečių, sojos, riešutų, žuvies / jūros gėrybių) eliminavimu iš mitybos (42). Šio tyrimo metu taikant šią, vėliau pavadintą šešių maisto produktų eliminavimo dieta (ŠMED), histologinė ir klinikinė remisija buvo nustatyta 74% vaikų (94). Pastebėjus gerą ŠMED efektyvumą, buvo atlikta daug tyrimų nustatant dažniausiai EoE sukeliančius maisto produktus ir, atsižvelgiant į juos, buvo sukurtos kitos, mažiau produktų ribojančios, empirinės eliminacinės dietos: keturių maisto produktų eliminavimo dieta (KMED), draudžianti vartoti pieną, kviečius, kiaušinius ir soją, dviejų maisto produktų eliminavimo dieta (DMED), eliminuojanti iš mitybos pieną ir kviečius, bei vieno maisto produkto eliminacinė, dar vadinama pieno eliminacine, dieta (PED) (11,95,96). 2020m. Rank *et al.* (55) atlikta metaanalizė taip pat nustatė gerą ŠMED efektyvumą: histologinė remisija buvo pasiekta 67,9% pacientų lyginant su 13,3% placebo grupėje. KMED ir DMED gydytiems pacientams dietų efektyvumas buvo mažesnis: atitinkamai 56% ir 42,1%, o PED gydytiems EoE pacientams histologinė remisija buvo pasiekta 54,1%.

Nėra vieno geriausio būdo grąžinti eliminuotus maisto produktus į paciento dietą. Literatūros duomenys empirinės eliminacinės dietos rekomenduoja laikytis 4 - 8 savaites, tada kartoti endoskopiją. Jeigu nei klinikinio, nei histologinio pagerėjimo nėra, rekomenduojama pereiti prie medikamentinio gydymo (11). Pacientams, kuriems yra stebimas klinikinis ar histologinis pagerėjimas, yra taikomas 1 - 2 eliminuotų maisto produktų (dažniausiai mažiausiai alergizuojančių produktų – riešutų, jūros gėrybių) įvedimas atgal į dietą, o tada po 4 - 8 savaičių vėl kartojama endoskopija. Atsižvelgus į endoskopinius ar histologinius duomenis, yra svarstoma, ar galima įvesti dar 1 - 2 iš dietos eliminuotus produktus, ar reikėtų vėl pašalinti anksčiau įvestus produktus (80,86,96,97). Jeigu įvedus produktus pacientui paūmėja EoE simptomai – endoskopija nėra atliekama, ir vėl grįžtama prie griežtesnių dietos ribojimų (11).

Vaikams atliekant endoskopijas dažnai yra taikoma bendra nejautra, todėl daugybinės endoskopijos yra laikomos dideliu šios dietos minusu (85). Taip pat atlikti tyrimai nustatė, kad pacientams gydytiems ŠMED, galiausiai buvo nustatomi tik 1 - 2 maisto produktai, sukeliančys EoE (80,86,95). Dėl šių empirinės eliminacinės dietos trūkumų buvo sugalvotas kitoks empirinės eliminacinės dietos pritaikymo būdas, pavadintas „pakopomis aukštyn“. Pacientai buvo pradėti gydyti DMED, nesant efekto pereita prie KMED, o jeigu nepadeda ir ji, pereita prie ŠMED. Taikant tokią gydymo taktiką histologinė remisija buvo pasiekta atitinkamai 43%, 60% ir 79% pacientų (98). Lyginant su ŠMED, „pakopomis aukštyn“ metodas leido sumažinti endoskopijų skaičių 35% (11).

MEDIKAMENTAI

PROTONŲ POMPOS INHIBITORIAI

Atsako PPI gydymui nebuvimas nebėra EoE diagnostikos kriterijus, PPI yra naudojami EoE gydymui (8). Dėl teigiamo atsako į gydymą PPI GERL ir EoE gali būti labiau susiję, nei žinoma šiuo metu (11).

2016m. Lucendo *et al.* (99) metaanalizės duomenimis klinikinis pagerėjimas skiriant PPI buvo pasiektas 60,8%, o histologinė remisija 50,5% pacientų. Nebuvo pastebėta jokio reikšmingo skirtumo tarp pacientų amžiaus, tyrimo metodo ar PPI rūšies. Tačiau gydymas PPI buvo veiksmingesnis pacientams su sumažėjusiu stemplės pH – efektas 80% pacientų, lyginant su pacientais, turiančiais normalų stemplės pH – 33% (100).

PPI veiksmingumas gydant EoE yra aiškinamas PPI priešūždegiminiu poveikiu nesusijusiu su rūgštingumo mažinimu. Tyrimai nustatė, kad PPI slopina Th2 citokinių ir eotaksino-3 gamybą. Manoma, kad šis mechanizmas kartu su stemplės barjerinės funkcijos gerinimu kai kuriems pacientams gali būti efektyvus (101–103).

Rekomenduojama PPI dozė vaikams yra 1 - 2mg / kg per parą 2 kartus paroje (maksimali dozė 40mg 2 kartus paroje), suaugusiems – 20 - 40mg 2 kartus paroje. Gydymo trukmė 8 - 12 savaičių (11,104). Buvo pastebėtas geresnis PPI efektyvumas vartojant PPI 2 kartus paroje, nei 1 kartą paroje (99). Po 6 - 12 savaičių rekomenduojama kartoti endoskopiją ir nesant histologinės remisijos keisti gydymą į GKK ar dietą (11). Esant histologiniam pagerėjimui, galima sumažinti PPI dozę ir vartojimą iki 1 karto per parą. Jeigu pacientui nepaūmėja simptomai, endoskopiją reikėtų kartoti po 6 – 12 mėnesių (44).

Buvo pastebėtas geras EoE atsakas į PPI palaikomąjį gydymą. Jeigu gydymas PPI buvo efektyvus ir buvo pasiekta ligos remisija, ją išlaikė 78% vaikų ir 73% suaugusių (104,105). Nutraukus palaikomąjį gydymą PPI, visiems pacientams pasireiškė EoE recidyvas. Vėl pratęsus gydymą pacientams, kuriems jis buvo nutrauktas, buvo stebėtas geras pakartotinis atsakas į gydymą (105).

GLIUKOKORTIKOIDAI

Eozinofilinio ezofagito gydymui naudojami vietinio poveikio į stemplę GKK (tirštas budezonidas ir flutikazonas) bei sisteminio poveikio gliukokortikoidai.

Vietinio veikimo GKK yra veiksmingi medikamentai gydant EoE (106–108). 2016m. Murali *et al.* (109) atlikta metaanalizė nustatė gerą GKK veiksmingumą pasiekiant histologinę remisiją (57,8% lyginant su 4,1% placebo grupėje), tačiau nenustatė statistiškai reikšmingos klinikinės remisijos. Vietiniai GKK mažina maisto stemplėje užstrigimo dažnumą. Iš visų tyrimo metu atvykusių pacientų, kuriems reikėjo endoskopiškai pašalinti stemplėje užstrigusį maistą, 40,5% buvo gydomi

vietiniais GKK ir 59,5% niekada gyvenime nebuvo vartoję vietinių GKK arba buvo nustoję vartoti vietinius GKK prieš daugiau nei 3 mėnesius (110).

GKK mažina stemplės fibrozę, veikdami uždegimines ląsteles ir sumažindami jų kiekį (111).

Geriamieji GKK taip pat turi priešuždegiminį poveikį. Jie veikia genų ekspresiją stemplėje ir taip sumažina eotaksino-3 ir IL-5 gamybą (112). Dar geriamieji GKK mažina IL-13 kiekį stemplėje (113).

Vietiniai GKK vartojami skirtingai: flutikazonas įpurškiamas į burną iš daugkartinio astmai naudojamo inhaliatoriaus ir nuryjamas, o budesonidas išleidžiamas klampios geriamos suspensijos pavidalu (2). Dellon *et al.* (114) palygino purškiamą ir tirštą budesonido preparatus. Pilna histologinė remisija buvo nustatyta 64% pacientų, vartojusių tirštą budesonidą palyginus su 27%, vartojusių inhaliacijoms skirtą budesonidą. Pašalinis poveikis nesiskyrė tarp pacientų grupių. Stemplės kandidozės išsivystymas tarp pacientų, vartojusių inhaliacijoms naudojamą ar tirštą budesonidą, buvo toks pats.

Vietinius GKK rekomenduojama vartoti po valgio ir pacientai turėtų nevalgyti ir negerti 30 – 60 min. po vaisto suvartojimo. Taip pat prieš susipurškiant flutikazoną reikėtų iškvėpti ir sulaikyti kvėpavimą (2). Rekomenduojamos vietinių GKK dozės nurodytos **4 lentelėje** (11). GKK terapija turėtų būti taikoma bent 6 – 12 savaičių, o tada atliekama endoskopija (11). Esant atsakui į gydymą yra rekomenduojama palaikomoji GKK terapija, nes nutraukus GKK vartojimą, simptomai dažnai atsinaujina (15). Kolkas nėra atliktų tyrimų nustačiusių, kaip ir kiek laiko reikėtų taikyti palaikomąją GKK terapiją.

Sisteminiai GKK yra vartojami tik sunkiais, išskirtiniais EoE atvejais. Jie nėra rekomenduojami dėl dažnų pašalinių poveikių (11). Gydymą sisteminiiais GKK reikėtų palikti sunkiems, stacionare gydomiems pacientams ar pacientams su sunkia disfagija ar dideliu svorio netekimu (115).

Dažniausias vietinių GKK šalutinis poveikis - stemplės kandidozė (11,8 – 16,2%) ir antinksčių nepakankamumas (4,8%), be to ilgalaikis GKK vartojimas gali vaikams sumažinti ūgio augimą (8,11,116,117). Itin reta GKK komplikacija yra herpinis ezofagitas (118). Vartojant sisteminius GKK, vaistų sisteminiai šalutiniai poveikiai (hiperfagija, svorio priaugis, Kušingo sindromas) buvo stebėti 40% (15). Vietiniai GKK organizme pereina pirmo pasažo metabolizmo kelią, todėl juos vartojant šie sisteminiai GKK šalutiniai poveikiai yra itin reti (119).

4 lentelė. GKK rekomenduojamos dozės (11).

Vaistas	Pacientų grupė	Dozė pradedant gydymą	Palaikomoji dozė
Flutikazonas	Vaikai	880 - 1760 mcg / p ^a	440-880 mcg / p
	Suaugę	1760 mcg / p	880 – 1760 mcg / p
Budezonidas	Vaikai	1 - 2 mg / p ^b	1 mg / p
	Suaugę	2 - 4 mg / p	2 mg / p

^amcg / p – mikrogramai per parą

^bmg / p – miligramai per parą

BIOLOGINĖ TERAPIJA

Esant neveiksmingam nei vienam iš pirmos eilės EoE gydymo būdų, gali būti naudojama monokloninių antikūnų biologinė terapija. Šiuo metu gydymas biologine terapija nėra patvirtintas ir yra klinikinių bandymų stadijoje.

Šie monokloniniai antikūnai veikia citokinus, dalyvaujančius Th2 uždegiminiame kelyje (44). Tai yra vaistai: anti-IL-5 (mepolizumabas / reslizumabas), anti-IL-13 (RPC4046) ir anti-IL-4 (dupilumabas) (120–123). Pirmi tyrimai buvo atlikti su reslizumabu ir mepolizumabu. Jie veikia prieš IL-5, kuris yra vienas pagrindinių citokinių, reikalingas eozinofilų išlikimui. Tyrimai nustatė, kad anti-IL-5 antikūnai reikšmingai mažina eozinofilų skaičių EoE pacientų histologiniuose preparatuose (tačiau eozinofilų kiekis išliko virš normos ribos) (120,121). Paskutinių tyrimų duomenimis gydymas anti-IL-4 antikūnais taip pat parodė gerą rezultatą. Dupilumabas reikšmingai sumažino disfagijos simptomus, sumažino eozinofilų kiekį histologiniuose preparatuose bei pagerino stemplės gleivinės endoskopinį vaizdą (123). Tuo tarpu gydymas anti-IL-13 antikūnais neturėjo reikšmingos įtakos nei histologiniams, nei endoskopiniams duomenims ir rezultatai nesiskyrė nuo placebo grupės (122).

Prieš pradedant gydymą šiais biologiniais vaistais, pacientas turėtų būti informuotas, kad šie vaistai veikia imuninę organizmo sistemą ir gali sukelti daug šalutinių reiškinių (124). Taip pat visi šie vaistai vis dar yra eksperimentiniai, todėl norint juos naudoti kasdienėje praktikoje būtina atlikti tolimesnius tyrimus (44).

Gydymas anti - tumoru nekrozės faktorių - alfa (anti-TNF-alfa) (infliksimabu) bei anti-IgE antikūnais (omalizumabu) nebėra tiriamas, nes jų veiksmingumas gydant EoE buvo paneigtas (45,125).

STEMPLĖS DILATACIJA

Kad būtų palengvinti pacientų jaučiami stemplės susiaurėjimo ar striktūrų sukeliama simptomai, pacientams yra atliekamos stemplės dilatacijos. Stemplės dilatacijos procedūra veikia tik struktūrinius stemplės komponentus ir negydo EoE sukeliama uždegiminio proceso (126).

Moawad *et al.* (127) atlikta metaanalizė nustatė, kad stemplės dilatacijos procedūros EoE sergantiems pacientams yra saugios ir perforacijų dažnis siekia mažiau nei 1% (3 perforacijos iš 992 atliktų dilatacijos procedūrų). Gleivinės įtrūkimai ar plyšimai neturėtų būti raportuojami kaip komplikacijos, nes to ir buvo siekiama atliekant procedūrą (11).

74% pacientų po procedūros jaučia skausmą krūtinėje, bet dėl ilgai trunkančio simptominių pagerėjimo procedūra pacientų yra gerai toleruojama (126). Norint išvengti striktūros pasikartojimo, po dilatacijos rekomenduojama gydyti EoE uždegiminį komponentą dieta arba medikamentine terapija (127).

PROGNOZĖ

Negydoma EoE dažniausiai sukelia stemplės remodeliavimąsi, striktūrų formavimąsi ir disfagiją. EoE nesukelia stemplės vėžio, tačiau retais atvejais gali sukelti Bareto stemplę (11).

Reed *et al.* (128) 2018m. atliktu tyrimu nustatė, kad nepaisant vis didėjančio susidomėjimo EoE, laikas nuo simptomų pasireiškimo iki EoE diagnozės nustatymo vis ilgėja.

Buvo nustatyta, kad kai EoE diagnozė yra nustatoma per 0 – 2 metus, stemplės fibrozė randama 46,5% pacientų, o kai diagnozė nustatyti užtrunka virš 20 metų – 87,5%. Stemplės striktūros buvo rastos atitinkamai 17,2 ir 70,8% pacientų (129). Efektyvus EoE prieš uždegiminis gydymas mažina komplikacijų riziką (11). Eozinofilinis ezofagitas yra lėtinė liga, todėl nutraukus gydymą, yra didelis šansas, kad simptomai sugrįš (91,105,130).

IŠVADOS:

1. Eozinofilinis ezofagitas gali pasireikšti bet kokiame amžiuje, tačiau ligos simptomatika vaikams ir suaugusiems skiriasi (5,6,20). Suaugusiems eozinofilinis ezofagitas dažniausiai pasireiškia disfagija, tuo tarpu vaikams simptomai dažnai yra nespecifiniai (5).
2. Įtarus eozinofilinį ezofagitą, rekomenduojama atlikti fibroezofagogastroduodenoskopiją ir paimti biopsijas iš įvairių stemplės vietų.
3. Eozinofilinio ezofagito diagnozė yra patvirtinama remiantis simptomais, ištyrus stemplės biopatus histologiškai ir radus izoliuotą stemplės eozinofiliją (≥ 15 eozinofilų didelio padidėjimo regėjimo lauke arba ≥ 60 eozinofilų kvadratiname milimetre) bei atmetus kitas galimas stemplės eozinofilijos priežastis (8).

4. Pirmo pasirinkimo ligos gydymo būdai yra dietinis gydymas empirine eliminacine dieta ar medikamentinis gydymas protonų pompos inhibitoriais. Nesant efekto gali būti skiriami vietinio poveikio gliukokortikoidai (10–12).
5. Ligos komplikacijos (stemplės striktūros) gydomos endoskopinėmis stemplės dilatacijomis (10–12).
6. Eozinofilinio ezofagito gydymo tikslai yra simptomų išnykimas, ligos histologinė remisija bei komplikacijų, tokių kaip stemplės striktūros, prevencija (44).

LITERATŪROS ŠALTINIAI:

1. 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. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008 May 1;6(5):598–600.
2. Reed CC, Dellon ES. Eosinophilic esophagitis. *Med Clin North Am*. 2019 Jan;103(1):29–42.
3. Whitney-Miller CL, Katzka D, Furth EE. Eosinophilic Esophagitis: A Retrospective Review of Esophageal Biopsy Specimens From 1992 to 2004 at an Adult Academic Medical Center. *American Journal of Clinical Pathology*. 2009 Jun 1;131(6):788–92.
4. Arias Á, Pérez-Martínez I, Tenías JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jan;43(1):3–15.
5. Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, Collins MH, Furuta GT, Hirano I, et al. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. *Allergy*. 2012;67(4):477–90.
6. Sgouros SN, Bergele C, Mantides A. Eosinophilic esophagitis in adults: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Feb;18(2):211–7.
7. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut*. 2013 Apr;62(4):489–95.
8. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, et al. Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: Proceedings of the AGREE conference. *Gastroenterology*. 2018 Oct;155(4):1022-1033.e10.
9. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, Dellon ES. The Prevalence and Diagnostic Utility of Endoscopic Features of Eosinophilic Esophagitis: A Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Sep;10(9):988-996.e5.
10. 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 Oct;133(4):1342–63.
11. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017 Apr;5(3):335–58.

12. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011 Jul 1;128(1):3-20.e6.
13. Ferreira CT, Vieira MC, Furuta GT, Barros FCLF de, Chehade M. Eosinophilic esophagitis—Where are we today? *Jornal de Pediatria*. 2019 May 1;95(3):275–81.
14. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Franciosi J, Shuker M, Verma R, et al. 14 Years of Eosinophilic Esophagitis: Clinical Features and Prognosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2009 Jan;48(1):30–6.
15. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR, et al. Comparison of Oral Prednisone and Topical Fluticasone in the Treatment of Eosinophilic Esophagitis: A Randomized Trial in Children. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008 Feb;6(2):165–73.
16. Patel RV, Hirano I, Gonsalves N. Eosinophilic Esophagitis: Etiology and Therapy. *Annu Rev Med*. 2021 Jan 27;72:183–97.
17. Dobbins JW, Sheahan DG, Behar J. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterology*. 1977 Jun;72(6):1312–6.
18. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1640–8.
19. Attwood SEA, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. *Digest Dis Sci*. 1993 Jan 1;38(1):109–16.
20. Kapel RC, Miller JK, Torres C, Aksoy S, Lash R, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology*. 2008 May;134(5):1316–21.
21. Lipowska AM, Kavitt RT. Demographic Features of Eosinophilic Esophagitis. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2018 Jan;28(1):27–33.
22. Soon IS, Butzner JD, Kaplan GG, deBruyn JCC. Incidence and Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2013 Jul;57(1):72–80.
23. Ally MR, Maydonovitch CL, Betteridge JD, Veerappan GR, Moawad FJ. Prevalence of eosinophilic esophagitis in a United States military health-care population. *Diseases of the Esophagus*. 2015 Sep 1;28(6):505–11.
24. Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, Shaheen NJ, Kappelman MD. The Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Apr;12(4):589-596.e1.
25. Koutlas NT, Eluri S, Rusin S, Perjar I, Hollyfield J, Woosley JT, et al. Impact of smoking, alcohol consumption, and NSAID use on risk for and phenotypes of eosinophilic esophagitis. *Diseases of the Esophagus*. 2018 Jan 1;31(1):dox111.
26. Mansoor E, Cooper GS. The 2010–2015 Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in the USA: A Population-Based Study. *Dig Dis Sci*. 2016 Oct 1;61(10):2928–34.

27. Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, Kottyan L, Sucharew H, He H, et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Nov;134(5):1084-1092.e1.
28. Mohammad AA, Wu SZ, Ibrahim O, Bena J, Rizk M, Piliang M, et al. Prevalence of atopic comorbidities in eosinophilic esophagitis: A case-control study of 449 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017 Mar 1;76(3):559–60.
29. González-Cervera J, Arias Á, Redondo-González O, Cano-Mollinedo MM, Terreehorst I, Lucendo AJ. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2017 May 1;118(5):582-590.e2.
30. Simon D, Marti H, Heer P, Simon HU, Braathen LR, Straumann A. Eosinophilic esophagitis is frequently associated with IgE-mediated allergic airway diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 May;115(5):1090–2.
31. Chehade M. IgE and non-IgE-mediated food allergy: treatment in 2007. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007 Jun;7(3):264–8.
32. Almansa C, Krishna M, Buchner AM, Ghabril MS, Talley N, DeVault KR, et al. Seasonal distribution in newly diagnosed cases of eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009 Apr;104(4):828–33.
33. Prasad GA, Alexander Jeffery A, Schleck CD, Zinsmeister AR, Smyrk Thomas C, Elias RM, et al. Epidemiology of Eosinophilic Esophagitis over 3 Decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Oct;7(10):1055–61.
34. Watts MM, Saltoun C, Greenberger PA. Eosinophilic esophagitis. *allergy asthma proc*. 2019 Nov 1;40(6):462–4.
35. Sugnam KKN, Collins JT, Smith PK, Connor F, Lewindon P, Cleghorn G, et al. Dichotomy of food and inhalant allergen sensitization in eosinophilic esophagitis. *Allergy*. 2007 Nov;62(11):1257–60.
36. Ram G, Lee J, Ott M, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, Shuker M, et al. Seasonal exacerbation of esophageal eosinophilia in children with eosinophilic esophagitis and allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015 Sep;115(3):224-228.e1.
37. Reed CC, Iglesia EGA, Commins SP, Dellon ES. Seasonal exacerbation of eosinophilic esophagitis histologic activity in adults and children implicates role of aeroallergens. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 Mar;122(3):296–301.
38. Jensen ET, Bertelsen RJ. Assessing Early Life Factors for Eosinophilic Esophagitis: Lessons From Other Allergic Diseases. *Curr Treat Options Gastro*. 2016 Mar 1;14(1):39–50.
39. Jensen ET, Kappelman MD, Kim HP, Ringel-Kulka T, Dellon ES. Early life exposures as risk factors for pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Jul;57(1):67–71.
40. Shah SC, Tepler A, Peek RM, Colombel JF, Hirano I, Narula N. Association Between *Helicobacter pylori* Exposure and Decreased Odds of Eosinophilic Esophagitis—a Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Oct;17(11):2185-2198.e3.

41. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: Improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology*. 1995 Nov;109(5):1503–12.
42. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002 Feb;109(2):363–8.
43. O’Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, et al. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018 Jan;154(2):333–45.
44. Lim AH, Wong S, Nguyen NQ. Eosinophilic Esophagitis and IgG4: Is There a Relationship? *Dig Dis Sci*. 2021 Dec;66(12):4099–108.
45. Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, Lucendo AJ, Olalla JM, Vinson LA, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology*. 2014 Sep;147(3):602–9.
46. Muir A, Falk GW. Eosinophilic Esophagitis: A Review. *JAMA*. 2021 Oct 5;326(13):1310–8.
47. Hirano I, Aceves SS. Clinical Implications and Pathogenesis of Esophageal Remodeling in Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014 Jun;43(2):297–316.
48. Lucendo AJ, Frigal-Ruiz AB, Rodríguez B. Boerhaave’s syndrome as the primary manifestation of adult eosinophilic esophagitis. Two case reports and a review of the literature. *Dis Esophagus*. 2011 Feb;24(2):E11-15.
49. Shoda T, Wen T, Aceves SS, Abonia PJ, Atkins D, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis endotype classification by molecular, clinical, and histopathological analyses: a cross sectional study by the Consortium of Eosinophilic Gastrointestinal Disease Researchers (CEGIR). *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jul;3(7):477–88.
50. Lynch KL, Dhalla S, Chedid V, Ravich WJ, Stein EM, Montgomery EA, et al. Gender is a determinative factor in the initial clinical presentation of eosinophilic esophagitis. *Diseases of the Esophagus*. 2016 Mar 1;29(2):174–8.
51. Sperry SLW, Woosley JT, Shaheen NJ, Dellon ES. Influence of race and gender on the presentation of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2012 Feb;107(2):215–21.
52. Inage E, Furuta GT, Menard-Katcher C, Masterson JC. Eosinophilic esophagitis: pathophysiology and its clinical implications. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018 Nov 1;315(5):G879–86.
53. Taft TH, Carlson DA, Simons M, Zavala S, Hirano I, Gonsalves N, et al. Esophageal Hypervigilance and Symptom-Specific Anxiety in Patients with Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2021 Oct;161(4):1133–44.
54. Newton J, Furuta GT, Atkins D, Spomer K. EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS: Recognizing the Clues. *Gastroenterology Nursing*. 2011 Mar;34(2):147–52.
55. Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT, Aceves SS, Greenhawt M, Spergel JM, et al. Technical review on the management of eosinophilic esophagitis: a report from the AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020 May;124(5):424-440.e17.

56. Dellon ES, Gebhart JH, Higgins LL, Hathorn KE, Woosley JT, Shaheen NJ. The esophageal biopsy “pull” sign: a highly specific and treatment-responsive endoscopic finding in eosinophilic esophagitis (with video). *Gastrointestinal Endoscopy*. 2016 Jan 1;83(1):92–100.
57. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Dec;3(12):1198–206.
58. Cohen MS, Kaufman AB, Palazzo JP, Nevin D, Dimarino AJ, Cohen S. An audit of endoscopic complications in adult eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Oct;5(10):1149–53.
59. Nantes O, Jiménez FJ, Zozaya JM, Vila JJ. Increased risk of esophageal perforation in eosinophilic esophagitis. *Endoscopy*. 2009;41 Suppl 2:E177-178.
60. Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N, Melin-Aldana H, Li BUK, Hirano I. Histopathologic Variability in Children With Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2009 Mar;104(3):716–21.
61. Nielsen JA, Lager DJ, Lewin M, Rendon G, Roberts CA. The Optimal Number of Biopsy Fragments to Establish a Morphologic Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2014 Apr;109(4):515–20.
62. Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, Rao MS, Hirano I. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc*. 2006 Sep;64(3):313–9.
63. Saffari H, Peterson KA, Fang JC, Teman C, Gleich GJ, Pease LF. Patchy eosinophil distributions in an esophagectomy specimen from a patient with eosinophilic esophagitis: Implications for endoscopic biopsy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Sep;130(3):798–800.
64. Salek J, Clayton F, Vinson L, Saffari H, Pease III LF, Boynton K, et al. Endoscopic appearance and location dictate diagnostic yield of biopsies in eosinophilic oesophagitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;41(12):1288–95.
65. Dellon ES, Speck O, Woodward K, Covey S, Rusin S, Shaheen NJ, et al. Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. *Mod Pathol*. 2015 Mar;28(3):383–90.
66. Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014 Jun;43(2):257–68.
67. Protheroe C, Woodruff SA, DePetris G, Mukkada V, Ochkur SI, Janarthanan S, et al. A novel histological scoring system to evaluate mucosal biopsies from patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jul;7(7):749-755.e11.
68. Noti M, Tait Wojno ED, Kim BS, Siracusa MC, Giacomini PR, Nair MG, et al. TSLP-elicited basophil responses can mediate the pathogenesis of eosinophilic esophagitis. *Nat Med*. 2013 Aug;19(8):1005–13.
69. Sridhara S, Ravi K, Smyrk TC, Kita H, Kephart GM, Weiler CR, et al. Increased Numbers of Eosinophils, Rather Than Only Etiology, Predict Histologic Changes in Patients With Esophageal Eosinophilia. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012 Jul;10(7):735–41.

70. Alexander JA. Endoscopic and Radiologic Findings in Eosinophilic Esophagitis. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2018 Jan;28(1):47–57.
71. Zimmerman SL, Levine MS, Rubesin SE, Mitre MC, Furth EE, Laufer I, et al. Idiopathic eosinophilic esophagitis in adults: the ringed esophagus. *Radiology*. 2005 Jul;236(1):159–65.
72. Gentile N, Katzka D, Ravi K, Trenkner S, Enders F, Killian J, et al. Oesophageal narrowing is common and frequently under-appreciated at endoscopy in patients with oesophageal eosinophilia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2014;40(11–12):1333–40.
73. Menard-Katcher C, Swerdlow MP, Mehta P, Furuta GT, Fenton LZ. Contribution of esophagram to the evaluation of complicated pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Nov;61(5):541–6.
74. Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *Annals of Internal Medicine*. 2020 May 5;172(9):ITC65–80.
75. Roy-Ghanta S, Larosa DF, Katzka DA. Atopic Characteristics of Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008 May;6(5):531–5.
76. Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, Rubinas TC, Wilson LA, Woosley JT, et al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Dec;7(12):1305–13.
77. Erwin EA, James HR, Gutekunst HM, Russo JM, Kelleher KJ, Platts-Mills TAE. Serum IgE measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2010 Jun 1;104(6):496–502.
78. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, Shuker M, Wang ML, Verma R, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012 Aug;130(2):461-467.e5.
79. Spergel JM. Eosinophilic esophagitis in adults and children: evidence for a food allergy component in many patients. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007 Jun;7(3):274–8.
80. Gonsalves N, Yang G, Doerfler B, Ritz S, Ditto AM, Hirano I. Elimination Diet Effectively Treats Eosinophilic Esophagitis in Adults; Food Reintroduction Identifies Causative Factors. *Gastroenterology*. 2012 Jun;142(7):1451-1459.e1.
81. Eckmann JD, Ravi K, Katzka DA, Davis DR, See JA, Geno DR, et al. Efficacy of Atopy Patch Testing in Directed Dietary Therapy of Eosinophilic Esophagitis: A Pilot Study. *Dig Dis Sci*. 2018 Mar;63(3):694–702.
82. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014 Aug;69(8):1008–25.
83. Rodríguez-Sánchez J, Gómez Torrijos E, López Viedma B, de la Santa Belda E, Martín Dávila F, García Rodríguez C, et al. Efficacy of IgE-targeted vs empiric six-food elimination diets for adult eosinophilic oesophagitis. *Allergy*. 2014 Jul;69(7):936–42.
84. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Eosinophilic esophagitis: a practical approach to diagnosis and management. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2014 Nov;8(8):925–34.

85. 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 Jun;146(7):1639–48.
86. Lucendo AJ, Arias Á, González-Cervera J, Yagüe-Compadre JL, Guagnozzi D, Angueira T, et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Mar;131(3):797–804.
87. Klinnert MD. Psychological Impact of Eosinophilic Esophagitis on Children and Families. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2009 Feb;29(1):99–107.
88. Safroneeva E, Hafner D, Kuehni CE, Zwahlen M, Trelle S, Biedermann L, et al. Systematic Assessment of Adult Patients' Satisfaction with Various Eosinophilic Esophagitis Therapies. *IAA*. 2020;181(3):211–20.
89. Groetch M, Venter C, Skypala I, Vlieg-Boerstra B, Grimshaw K, Durban R, et al. Dietary Therapy and Nutrition Management of Eosinophilic Esophagitis: A Work Group Report of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017 Mar;5(2):312-324.e29.
90. Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, Ying J, Boynton KK, Fang JC, et al. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2013 May;108(5):759–66.
91. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA, et al. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*. 2013 May;108(5):679–92; quiz 693.
92. Barbi E, Gerarduzzi T, Longo G, Ventura A. Fatal allergy as a possible consequence of long-term elimination diet. *Allergy*. 2004 Jun;59(6):668–9.
93. Aceves SS. Food Allergy Testing in Eosinophilic Esophagitis: What the Gastroenterologist Needs to Know. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug;12(8):1216–23.
94. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, Hess T, Nelson SP, Emerick KM, et al. Effect of Six-Food Elimination Diet on Clinical and Histologic Outcomes in Eosinophilic Esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006 Sep;4(9):1097–102.
95. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, Rodríguez-Sánchez J, Sanchez-Cazalilla M, Lucendo AJ. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014 Nov;134(5):1093-1099.e1.
96. Kagalwalla AF, Wechsler JB, Amsden K, Schwartz S, Makhija M, Olive A, et al. Efficacy of a 4-Food Elimination Diet for Children With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Nov;15(11):1698-1707.e7.
97. Kliewer KL, Cassin AM, Venter C. Dietary Therapy for Eosinophilic Esophagitis: Elimination and Reintroduction. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2018 Aug;55(1):70–87.
98. Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-Garcia A, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018 Apr;141(4):1365–72.

99. Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;14(1):13-22.e1.
100. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, Hernandez-Alonso M, Mateos JM, Fernandez-Bermejo M, et al. Esophageal Eosinophilic Infiltration Responds to Proton Pump Inhibition in Most Adults. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011 Feb;9(2):110-7.
101. Cheng E, Zhang X, Huo X, Yu C, Zhang Q, Wang DH, et al. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. *Gut*. 2013 Jun;62(6):824-32.
102. Molina-Infante J, Rivas MD, Hernandez-Alonso M, Vinagre-Rodríguez G, Mateos-Rodríguez JM, Dueñas-Sadornil C, et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia correlates with downregulation of eotaxin-3 and Th2 cytokines overexpression. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Oct;40(8):955-65.
103. Zhang X, Cheng E, Huo X, Yu C, Zhang Q, Pham TH, et al. Omeprazole blocks STAT6 binding to the eotaxin-3 promoter in eosinophilic esophagitis cells. *PLoS One*. 2012;7(11):e50037.
104. Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, Rayo A, Echeverría L, Quevedo S, et al. High Prevalence of Response to Proton-pump Inhibitor Treatment in Children With Esophageal Eosinophilia. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2016 May;62(5):704-10.
105. Molina-Infante J, Rodriguez-Sanchez J, Martinek J, van Rhijn BD, Krajciova J, Rivas MD, et al. Long-Term Loss of Response in Proton Pump Inhibitor-Responsive Esophageal Eosinophilia Is Uncommon and Influenced by CYP2C19 Genotype and Rhinoconjunctivitis. *Am J Gastroenterol*. 2015 Nov;110(11):1567-75.
106. Aceves SS, Dohil R, Newbury RO, Bastian JF. Topical viscous budesonide suspension for treatment of eosinophilic esophagitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005 Sep;116(3):705-6.
107. Aceves SS, Bastian JF, Newbury RO, Dohil R. Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. *Am J Gastroenterol*. 2007 Oct;102(10):2271-9; quiz 2280.
108. Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, McGee SJ, Covington J, Moist SE, et al. Efficacy of Budesonide vs Fluticasone for Initial Treatment of Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019 Jul;157(1):65-73.e5.
109. Murali AR, Gupta A, Attar BM, Ravi V, Koduru P. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jun;31(6):1111-9.
110. Kuchen T, Straumann A, Safroneeva E, Romero Y, Bussmann C, Vavricka S, et al. Swallowed topical corticosteroids reduce the risk for long-lasting bolus impactions in eosinophilic esophagitis. *Allergy*. 2014 Sep;69(9):1248-54.
111. Aceves SS, Newbury RO, Chen D, Mueller J, Dohil R, Hoffman H, et al. Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids. *Allergy*. 2010 Jan;65(1):109-16.

112. Lucendo AJ, De Rezende L, Comas C, Caballero T, Bellón T. Treatment With Topical Steroids Downregulates IL-5, Eotaxin-1/CCL11, and Eotaxin-3/CCL26 Gene Expression in Eosinophilic Esophagitis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2008 Sep;103(9):2184–93.
113. Blanchard C, Mingler MK, Vicario M, Abonia JP, Wu YY, Lu TX, et al. IL-13 involvement in eosinophilic esophagitis: transcriptome analysis and reversibility with glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Dec;120(6):1292–300.
114. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, Woodward K, Whitlow AB, Hores JM, et al. Viscous Topical is More Effective than Nebulized Steroid Therapy for Patients with Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2012 Aug;143(2):321-324.e1.
115. Lehman HK, Lam W. Eosinophilic Esophagitis. *Pediatric Clinics of North America*. 2019 Oct 1;66(5):955–65.
116. Straumann A, Lucendo AJ, Miehlke S, Vieth M, Schlag C, Biedermann L, et al. Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020 Nov 1;159(5):1672-1685.e5.
117. Philpott H, Dougherty MK, Reed CC, Caldwell M, Kirk D, Torpy DJ, et al. Systematic review: adrenal insufficiency secondary to swallowed topical corticosteroids in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Apr;47(8):1071–8.
118. Lindberg GM, Van Eldik R, Saboorian MH. A case of herpes esophagitis after fluticasone propionate for eosinophilic esophagitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008 Sep;5(9):527–30.
119. Hübner M, Hochhaus G, Derendorf H. Comparative pharmacology, bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of inhaled glucocorticosteroids. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2005 Aug;25(3):469–88.
120. Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G, Bussmann C, et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut*. 2010 Jan;59(1):21–30.
121. Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, Furuta GT, Markowitz JE, Fuchs G, et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Feb;129(2):456–63, 463.e1-3.
122. Dellon ES, Collins MH, Rothenberg ME, Assouline-Dayana Y, Evans L, Gupta S, et al. Long-term Efficacy and Tolerability of RPC4046 in an Open-Label Extension Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Mar;19(3):473-483.e17.
123. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, Collins MH, Peterson K, Chehade M, et al. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(1):111-122.e10.
124. Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020 May;75(5):1023–42.

125. Straumann A, Bussmann C, Conus S, Beglinger C, Simon HU. Anti-TNF-alpha (infliximab) therapy for severe adult eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug;122(2):425–7.
126. Schoepfer AM, Gonsalves N, Bussmann C, Conus S, Simon HU, Straumann A, et al. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation. *Am J Gastroenterol*. 2010 May;105(5):1062–70.
127. Moawad FJ, Cheatham JG, DeZee KJ. Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013;38(7):713–20.
128. Reed CC, Koutlas NT, Robey BS, Hansen J, Dellon ES. Prolonged Time to Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis Despite Increasing Knowledge of the Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Oct;16(10):1667–9.
129. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, Kuchen T, Portmann S, Simon HU, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology*. 2013 Dec;145(6):1230-1236.e1-2.
130. Lipka S, Keshishian J, Boyce HW, Estores D, Richter JE. The natural history of steroid-naïve eosinophilic esophagitis in adults treated with endoscopic dilation and proton pump inhibitor therapy over a mean duration of nearly 14 years. *Gastrointest Endosc*. 2014 Oct;80(4):592–8.