

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ & ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΣΥΓΧΡΟΝΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΗ
ΟΙΣΟΦΑΓΙΤΙΔΑ**

ΓΚΟΛΙΑΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ-ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ
ΙΑΤΡΟΣ - ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΛΑΡΙΣΑ 2024

UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

MSc in CURRENT PREVENTION & MANAGEMENT OF PEDIATRIC DISEASES



MASTER THESIS

**REVIEW OF CURRENT THERAPEUTIC APPROACH IN PEDIATRIC PATIENTS
WITH EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS**

GKOLIAS VASILEIOS-PANAGIOTIS
MEDICAL DOCTOR - PEDIATRIC RESIDENT

LARISA 2024

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

Ι. Γριβέα

Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Νεογνολογίας, Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Γ. Συρογιαννόπουλος

Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Ο. Ανδρούτσος

Καθηγητής Διατροφής και Κλινικής Διαιτολογίας, Τμήμα Διαιτολογίας-Διατροφολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΗΡΙΟ

Θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες στην καθηγήτρια κα Γριβέα Ιωάννα όχι μόνο για την υποστήριξή της κατά τη διάρκεια της συγγραφής της παρούσας διπλωματικής εργασίας, αλλά πόσω δε μάλλον για την αμέριστη καθοδήγηση της στα επαγγελματικά μου βήματα. Η πολύτιμη γνώση και η εμπειρία της αποτέλεσαν ακρογωνιαίο λίθο στην εξέλιξή μου, ενώ οι ευκαιρίες που μου παρείχε συνέβαλαν καθοριστικά στη διαμόρφωση της επαγγελματικής μου ταυτότητας.

Μέσω του μεταπτυχιακού, μπόρεσα να αναπτύξω δεξιότητες και να ενισχύσω τη δέσμευσή μου στο όραμα να προσφέρω υψηλού επιπέδου φροντίδα ως παιδίατρος στο μέλλον.

Η καθοδήγησή της θα αποτελεί πάντα φάρο στην πορεία μου προς την επίτευξη αυτού του στόχου.

- Περίληψη

Η παρούσα διπλωματική εργασία εξετάζει τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας (ΗΟ) σε παιδιατρικούς ασθενείς μέσω μιας εκτενούς βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα (ΗΟ) είναι μια χρόνια, υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης νόσος του οισοφάγου που χαρακτηρίζεται από διήθηση του πλακώδους επιθηλίου από ηωσινόφιλα και διαταραχή κινητικότητας του οισοφάγου. Στόχος είναι η ανάλυση των κύριων θεραπευτικών στρατηγικών, όπως η διατροφική παρέμβαση, η χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών και αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (ppis), καθώς και νεότερες αναδυόμενες θεραπείες με βιολογικούς παράγοντες, αξιολογώντας την αποτελεσματικότητα και τις προκλήσεις της κάθε προσέγγισης. Τέλος, τονίζεται η σημασία της εξατομικευμένης θεραπείας και της συνεχούς παρακολούθησης της νόσου, καθώς και η ανάγκη για περαιτέρω έρευνα ώστε να βελτιωθούν οι θεραπευτικές προσεγγίσεις και να διασφαλιστεί η καλύτερη ποιότητα ζωής για τους μικρούς ασθενείς.

- Abstract

The following master thesis examines the therapeutic management of eosinophilic esophagitis (EoE) in pediatric patients through an extensive literature review. Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic inflammatory disease of the esophagus characterized by symptoms of esophageal dysfunction and an eosinophilic infiltration of the squamous epithelium on histology. The thesis discusses the main therapeutic strategies, including dietary intervention, the use of topical corticosteroids and proton pump inhibitors (ppis), novel biologic agents, evaluating the efficacy and challenges of each approach. Finally, the importance of personalized treatment and continuous disease monitoring is emphasized, as well as the need for further research to improve treatment approaches and ensure a better quality of life for children.

- Περιεχόμενα

Τριμελής Επιτροπή & Ευχαριστήριο | 3

Περίληψη & Abstract | 4

Περιεχόμενα | 5

Εισαγωγή | 6

Κεφάλαιο 1 - Ηωσινοφιλική Οισοφαγίτιδα | 6

1.1 Ορισμός | 6

1.2 Παθογένεση – Υπότυποι | 6

1.3 Επιδημιολογία | 9

1.4 Κλινική Εικόνα | 9

1.5 Διάγνωση | 11

1.5.1 Διαφορική Διάγνωση | 11

1.5.2 Διαγνωστικά κριτήρια | 12

1.5.3 Ενδοσκόπηση & Μακροσκοπικά ευρήματα | 12

1.5.4 Μικροσκοπικά ευρήματα | 15

1.5.5 Εργαστηριακός & Απεικονιστικός έλεγχος | 17

1.6 Θεραπεία | 17

1.7 Ποιότητα Ζωής | 18

Κεφάλαιο 2 - Βιβλιογραφική ανασκόπηση σύγχρονης θεραπευτικής προσέγγισης παιδιατρικών ασθενών με Ηωσινοφιλική Οισοφαγίτιδα | 19

2.1 Ενδείξεις | 19

2.2 Θεραπευτικές επιλογές | 20

2.2.1 Διατροφική αντιμετώπιση | 20

2.2.2 PPIs | 22

2.2.3 Κορτικοστεροειδή | 23

2.2.4 Χειρουργική/Ενδοσκοπική αντιμετώπιση | 24

2.2.5 Άλλες θεραπευτικές επιλογές | 24

Συμπεράσματα | 27

Βιβλιογραφία | 27

- Εισαγωγή

Η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα (ΗΟ) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος του οισοφάγου που εμφανίζεται όλο και συχνότερα στην παιδική ηλικία, προκαλώντας σοβαρά γαστρεντερικά συμπτώματα όπως δυσφαγία και κοιλιακό άλγος. Η διάγνωση και η θεραπευτική αντιμετώπιση της ΗΟ αποτελούν προκλήσεις, λόγω της ποικιλομορφίας των συμπτωμάτων, του χρόνιου και υποτροπιάζοντα χαρακτήρα της νόσου και των διαφορετικών θεραπευτικών προσεγγίσεων. Η παρούσα διπλωματική εργασία επιχειρεί να ανασκοπήσει τη σύγχρονη βιβλιογραφία σχετικά με τις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές, προκειμένου να αναδειχθούν οι βέλτιστες πρακτικές για την αποτελεσματική διαχείριση της νόσου σε παιδιά.

Κεφάλαιο 1 | Ηωσινοφιλική Οισοφαγίτιδα

- 1.1 Ορισμός

Η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα (ΗΟ) ορίζεται ως μια χρόνια ανοσολογικά μεσολαβούμενη φλεγμονώδης κατάσταση του οισοφάγου, πυροδοτούμενη από αλλεργιογόνα που οδηγεί σε προοδευτική δυσλειτουργία του οισοφάγου [1-2]. Ιστολογικά, η πάθηση χαρακτηρίζεται από αυξημένη διήθηση ηωσινόφιλων κοκκιοκυττάρων στον βλεννογόνο του οισοφάγου σε αριθμό ≥ 15 ηωσινόφιλων ανά πεδίο υψηλής ισχύος (HPF).

- 1.2 Παθογένεση

Η παθογένεια που οδηγεί στην ανάπτυξη της ΗΟ δεν είναι πλήρως κατανοητή, θεωρείται πολυπαραγοντική, δηλαδή συνδυάζει τόσο το γενετικό υπόβαθρο όσο και περιβαλλοντικούς παράγοντες και σχετίζεται στενά με αλλεργικό υπόβαθρο[4].

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Περισσότερα από τα μισά παιδιά και έφηβοι με ΗΟ έχουν αλλεργική ρινίτιδα, έκζεμα, άσθμα ή/και άμεσου τύπου τροφική αλλεργία[5]. Στην πλειονότητα των ασθενών με ΗΟ, η κατάσταση πυροδοτείται από ένα ή περισσότερα τροφικά αλλεργιογόνα [6]. Τα αερομεταφερόμενα αλλεργιογόνα, όπως η γύρη κατά την περίοδο ανθοφορίας έχει επίσης συζητηθεί ότι μπορεί να προκαλέσει έξαρση της ΗΟ σε ορισμένους ασθενείς με ταυτόχρονη αλλεργία μέσω αεροαλλεργιογόνων [7-9].

Γενετικοί παράγοντες

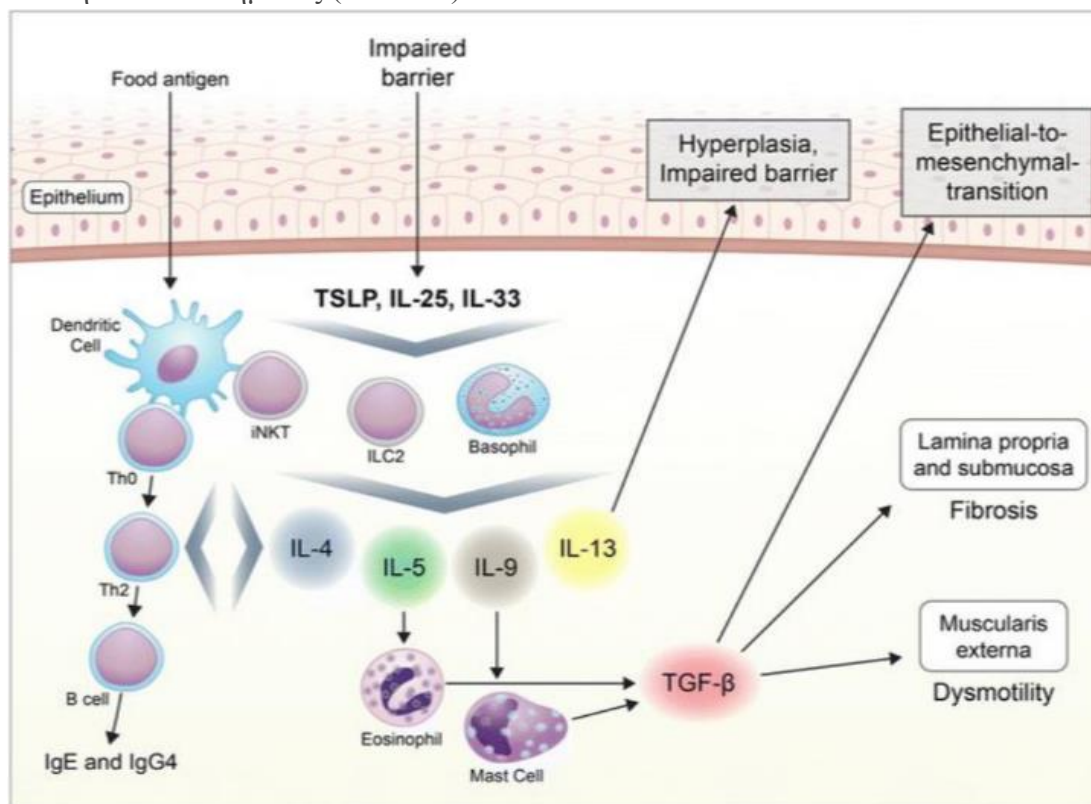
Όσον αφορά τον κληρονομικό κίνδυνο, έχει αποδειχθεί ότι τα άτομα με συγγενή πρώτου βαθμού με ΗΟ έχουν 10-60 φορές αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΟ σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό [10]. Σύμφωνα με την τρέχουσα βιβλιογραφία ένα τροφικό ή περιβαλλοντικό αντιγόνο πυροδοτεί στη συνέχεια μια T-κυτταρικά μεσολαβούμενη αντίδραση σε ένα γενετικά προδιατεθειμένο άτομο, οδηγώντας τελικά σε μια φλεγμονή του

οισοφάγου που κυριαρχείται από ηωσινόφιλα [11]. Τα νεότερα δεδομένα βέβαια δείχνουν ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες υπερτερούν της γενετικής προδιάθεσης.

Παθογένεια

Η παθογένεση της ΗΟ σχετίζεται με μια Th2 μεσολαβούμενη φλεγμονή που χαρακτηρίζεται από μικτή, IgE και μη- IgE αντίδραση σε τρόφιμα και/ή σε περιβάλλοντικά αντιγόνα η οποία καθοδηγείται από μία λεμφοποιητίνη, την Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) που εκκρίνεται από τα επιθηλιακά κύτταρα του οισοφάγου υπό την επίδραση της γενετικής προδιάθεσης. Ο ρόλος της TSLP ως ισχυρού επαγωγέα της Th2 απόκρισης είναι γνωστό ότι έχει συνδεθεί με ατοπικές ασθένειες.

Αναλυτικότερα, τόσο το φυσικό όσο και το επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα εμπλέκονται στην ΗΟ. Η πρώτη γραμμή άμυνας έναντι των αλλεργιογόνων, και επομένως ένα σημαντικό μέρος της φυσικής ανοσίας, είναι ο προστατευτικός φραγμός των επιθηλιακών κυττάρων του οισοφάγου. Στην ΗΟ, τα δενδριτικά κύτταρα, που δρουν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, παρουσιάζουν το αντιγόνο στα ώριμα T κύτταρα (naïve T-cells), προκαλώντας την απελευθέρωση των ιντερλευκινών TSLP, IL-25 και IL-33 [19]. Αυτές οι ιντερλευκίνες, με τη σειρά τους, πυροδοτούν μια συντονισμένη ανοσολογική απάντηση που καθοδηγείται από το περιβάλλον των κυτταροκινών (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13), με τη συμμετοχή των ILC2 και των βασεόφιλων. Η διαδικασία αυτή επάγει την ενεργοποίηση του επίκτητου (προσαρμοστικού) ανοσοποιητικού συστήματος (εικόνα 1).

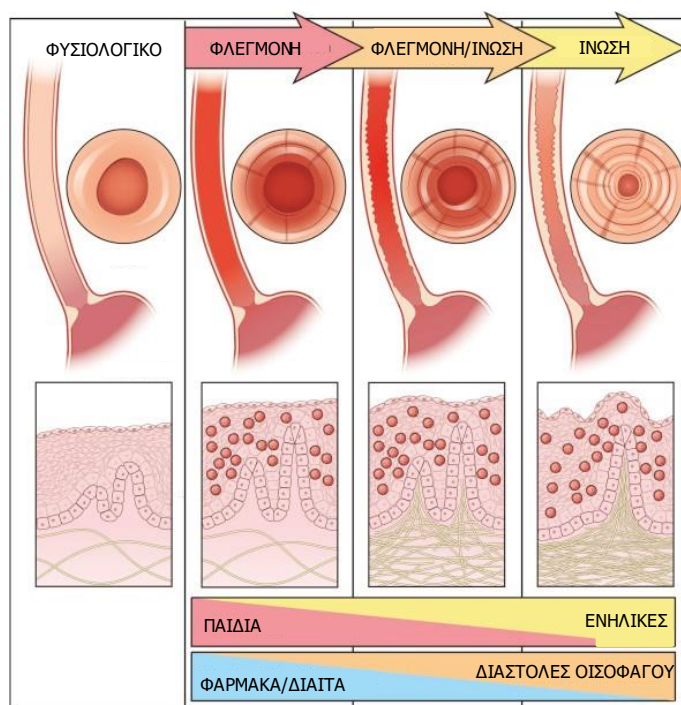


Εικόνα 1. Επισκόπηση της παθογένειας της νόσου. Davis et al. Αύγουστος 2018. Clinical Reviews in Allergy & Immunology 55. Όροι-κλειδιά: IgE (ανοσοσφαιρίνη E), IgG4 (ανοσοσφαιρίνη G4), IL (ιντερλευκίνη), ILC (έμφυτα λεμφοειδή κύτταρα), iNKT (αναλλοίωτα κύτταρα T φυσικών δολοφόνων), TGF-β (αυξητικός παράγοντας ιστού βήτα), Th (βοηθητικά κύτταρα T), TSLP (θυμική στρωματική λεμφοπρωτεΐνη).

Ταυτόχρονα, η διαδικασία ευαισθητοποίησης του αντιγόνου λαμβάνει χώρα μέσω της επεξεργασίας και παρουσίασης των δενδριτικών κυττάρων, που οδηγεί στην ενεργοποίηση των Th2 και iNKT κυττάρων προκαλώντας, για παράδειγμα, αύξηση των επιπέδων της ηωταξίνης-3, η οποία προσελκύει περισσότερα ηωσινόφιλα [20].

Στην ΗΟ, υπάρχει μια αφθονία CD8+ T λεμφοκυττάρων στους ιστούς. Επιπλέον, αρχίζει η ανάπτυξη Β κυττάρων και αντισωμάτων. Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι το προφίλ των κυτταροκινών στον οισοφάγο προάγει την παραγωγή IgG4 [21]. Έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα IgG4 τόσο στο αίμα όσο και στον οισοφαγικό ιστό στην ΗΟ[22-23] και όταν μελετήθηκαν οι ειδικές για τα τρόφιμα IgG4, τα αποτελέσματα έδειξαν αυξημένα οισοφαγικά επίπεδα σε ασθενείς με ΗΟ σε σύγκριση με τους υγιείς [24].

Η φυσική πορεία της νόσου εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία, ξεκινά από φλεγμονώδη, προοδευτικά μεταπίπτει σε ινώδη και τέλος στενωτική με την πάροδο των ετών, χωρίς να γνωρίζουμε τον ακριβή χρόνο αλλά και τους ασθενείς που θα αναπτύξουν τον ινοστενωτικό τύπο. (εικόνα 2)



Εικόνα 2

Οι Shoda et al, σε μια πολυκεντρική μελέτη προσπάθησαν να συνδυάσουν γενετικά, ενδοσκοπικά και ιστολογικά ευρήματα από ασθενείς με ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα. Εντοπίστηκαν σύμφωνα με τους συγγραφείς τρεις διακριτοί ενδοτύποι με μοναδικά χαρακτηριστικά [25]:

ΕοΕε1: ενδότυπος με φυσιολογικό οισοφάγο και ήπιες ιστολογικές, ενδοσκοπικές και μοριακές αλλοιώσεις.

ΕοΕε2: φλεγμονώδης ενδότυπος με υψηλότερη έκφραση φλεγμονωδών κυτταροκινών και γονιδίων που ανταποκρίνονται στα στεροειδή και φαινότυπο ανθεκτικό στα στεροειδή.

ΕοΕε3: ινοστενωτικός ενδότυπος που σχετίζεται με οισοφάγο στενού διαμετρήματος και χαρακτηρίζεται από τον υψηλότερο βαθμό ενδοσκοπικής και ιστολογικής σοβαρότητας και τη χαμηλότερη έκφραση γονιδίων επιθηλιακής διαφοροποίησης.

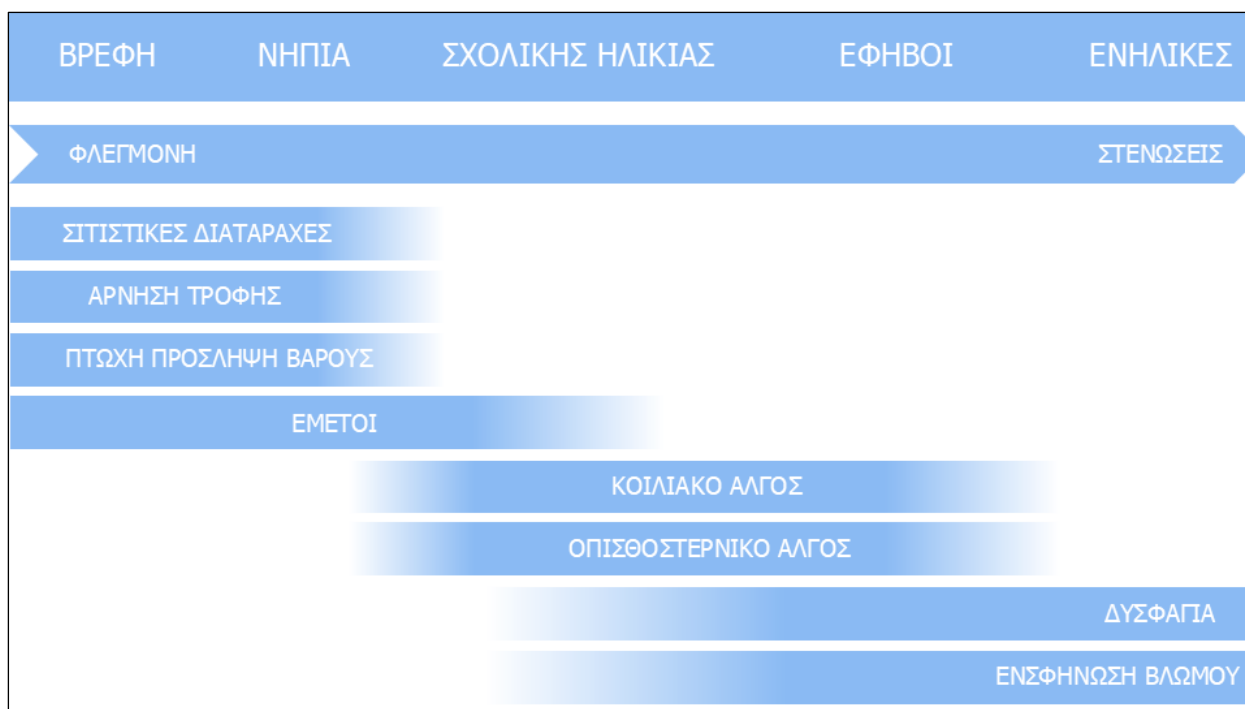
- 1.3 Επιδημιολογία

Η ΗΟ εμφανίζεται συχνότερα στα αγόρια από ό,τι στα κορίτσια (2-3:1) [3]. Παγκόσμια δεδομένα δείχνουν ότι τόσο ο επιπολασμός όσο και η επίπτωση φαίνεται να έχουν αυξηθεί με την πάροδο του χρόνου [26]. Η νόσος μπορεί να ξεκινήσει σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά η επίπτωση της φαίνεται να είναι ελαφρώς υψηλότερη στους ενήλικες (περίπου 8/100.000 ανθρωποέτη) από ό,τι στον παιδιατρικό πληθυσμό (περίπου 6/100.000 ανθρωποέτη) σύμφωνα με μια μετανάλυση μελετών που διεξήχθησαν κυρίως στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική [27]. Ο ακριβής επιπολασμός της ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας σε παιδιά και εφήβους στην Ελλάδα είναι άγνωστος. Τα συνδυασμένα αποτελέσματα των τρεχουσών διεθνών παιδιατρικών μελετών από την Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική υποδεικνύουν επιπολασμό περίπου 50/100.000 παιδιά [28]. Κατά αντιστοιχία στον ελληνικό πληθυσμό, αυτό θα σήμαινε ότι περίπου 1000 παιδιά μπορεί να έχουν ΕοΕ, τα περισσότερα από τα οποία θα ήταν αδιάγνωστα.

- 1.4 Κλινική Εικόνα

Τα συμπτώματα προκαλούνται από την φλεγμονή του οισοφάγου από ηωσινόφιλα και την διαταραχή της κινητικότητάς του και μπορεί να είναι συνεχή ή υποτροπιάζοντα. Τα συμπτώματα ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία του παιδιού και είναι συχνά μη ειδικά. Στα μικρότερα παιδιά και βρέφη μπορούν να μιμηθούν συμπτώματα γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης ή περιλαμβάνουν έμετο, επιγαστρικό κοιλιακό άλγος, άρνηση τροφής, βήχα κατά την σίτιση, καύσο ή σπανιότερα αιματέμεση. Η καθυστέρηση της ανάπτυξης είναι συνήθως απότοκος των σοβαρών ιτισιτικών προβλημάτων [29]. Τα μεγαλύτερα παιδιά και οι έφηβοι μπορεί να παρουσιάσουν δυσφαγία, ενσφήνωση βλωμού και θωρακικό άλγος που δεν σχετίζεται με την κατάποση, συμπτώματα που υποδηλώνουν διαταραχή κινητικότητας του οισοφάγου [29-30]. Στην εικόνα 3 φαίνεται η ποικιλία των συμπτωμάτων που εμφανίζουν οι παιδιατρικοί ασθενείς σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες, κάτι που διαχωρίζει την ΗΟ στην παιδική ηλικία σε σχέση με εκείνη των ενηλίκων.

Η διαταραχή της σίτισης αποτελεί ένα συχνό σύμπτωμα της ΗΟ που συχνά είναι παθογνωμονικό για τη νόσο [33]. Περιλαμβάνει την αποτυχία ανάπτυξης φυσιολογικών διατροφικών προτύπων (π.χ., μη προώθηση τροφών υδαρούς ή μαλακής σύστασης) και την υιοθέτηση στρατηγικών αντιμετώπισης (π.χ., άρνηση κατανάλωσης στερεών τροφών ενώ προηγουμένως γινότανε επιτυχώς, βραδεία κατανάλωση τροφής, υπερβολική μάσηση, υπερβολική κατανάλωση υγρών με τα γεύματα). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι πολλά παιδιά με ΗΟ έχουν αναπτύξει μηχανισμούς αντιμετώπισης όσον αφορά τις διατροφικές συνήθειες για να αντισταθμίσουν τη διαταραγμένη λειτουργία του οισοφάγου.



Εικόνα 3

Η ΗΟ όπως προαναφέρθηκε είναι μία χρόνια νόσος. Η φυσική εξέλιξη της νόσου υποστηρίχθηκε σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων, στην οποία διαπιστώθηκε αυξημένο ποσοστό δυσφαγίας (49 έναντι 6%) και ενσφήνωσης βλωμού (40 έναντι 3%) σε παιδιά με ΗΟ που παρακολουθούνταν κατά μέσο όρο για 15 έτη [32]. Παρόμοια ευρήματα περιεγράφηκαν σε μια μονοκεντρική μελέτη που περιλάμβανε συνολικά 381 παιδιά. Η μέση ηλικία ήταν τα εννέα έτη και το 66% ήταν αγόρια. Τα συνηθέστερα συμπτώματα που παρουσίαζαν οι ασθενείς παρέπεμπαν σε γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση (85%) ή δυσφαγία (18%) [35]. Ο βλεννογόνος του οισοφάγου ήταν παθολογικός κατά την ενδοσκόπηση στο 68%, ενώ στο 32% εμφανιζόταν φυσιολογικός παρά τη σοβαρή ηωσινοφιλική διήθηση που διαπιστώθηκε ιστολογικά.

Συνοσηρότητα

Η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα σχετίζεται με αλλεργικά νοσήματα όπως το αλλεργικό άσθμα, την τροφική αλλεργία και τις εποχιακές αλλεργίες. Αυξημένος επιπολασμός διαταραχών του αυτιστικού φάσματος έχει καταδειχθεί σε δύο αναδρομικές μελέτες [36-37]. Μια μονοκεντρική μελέτη σε ενήλικο πληθυσμό με ασθενείς με ΗΟ περιγράφει αυξημένης συχνότητας εμφάνισης τόσο άγχους όσο και κατάθλιψης [38]. Αυτό συνάδει με μια πρόσφατη πληθυσμιακή μελέτη κοόρτης που έδειξε ότι οι ασθενείς με ΗΟ έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ψυχιατρικής νόσου με την πάροδο του χρόνου σε σύγκριση τόσο με τους συγγενείς όσο και με τον γενικό πληθυσμό [39]. Ο κίνδυνος ήταν ιδιαίτερα έντονος για τους ασθενείς που διαγνώστηκαν με ΗΟ ως παιδιά. Όσον αφορά τη θνησιμότητα, δεν έχει καταδειχθεί αυξημένη θνησιμότητα στους ασθενείς με ΗΟ σε σύγκριση με τους συγγενείς και τον γενικό πληθυσμό [40].

Σε αρκετές μελέτες έχει αναφερθεί συσχέτιση με την κοιλιοκάκη, ενώ σε μία σειρά μελετών παρατηρήθηκε επίσης ανταπόκριση σε δίαιτα χωρίς γλουτένη [41-42]. Επιπλέον, έχει επίσης περιγραφεί συσχέτιση με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, χρόνια ρινοκολπίτιδα, διαταραχές του συνδετικού ιστού, καυστικά τραύματα, έκθεση σε αντιβιοτικά κατά τη βρεφική ηλικία, οισοφαγίτιδα από τον ιό του απλού έρπητα, αν και η ισχύς των συσχετίσεων δεν είναι ισχυρή και σαφής [43-50].

Τα τελευταία χρόνια, υπήρξαν αναφορές που υποδεικνύουν πιθανή υπερ-αντιπροσώπευση της ΗΟ σε ασθενείς με ατρησία του οισοφάγου [12] ή σε ασθενείς με μεταμόσχευση οργάνων [13-15]. Ωστόσο, μέχρι σήμερα δεν έχει διαπιστωθεί οριστική αιτιολογική σχέση μεταξύ της ΗΟ και αυτών των καταστάσεων, αλλά είναι χρήσιμο να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην ΗΟ σε αυτές τις ομάδες ασθενών.

Επίσης, κατά τη διάρκεια της από του στόματος ανοσοθεραπείας για τροφική αλλεργία με τη μεσολάβηση IgE, έχει αναφερθεί ότι περίπου 5% των ασθενών αναπτύσσουν ΗΟ [16-17]. Προς το παρόν, δεν υπάρχουν στοιχεία ότι η ΗΟ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθειας του οισοφάγου [18].

- 1.5 Διάγνωση

Η διάγνωση της ΗΟ βασίζεται στην κλινική εικόνα, την ενδοσκόπηση και τα ιστολογικά ευρήματα. Η λήψη λεπτομερούς ιστορικού είναι απαραίτητη, όπως και η αναζήτηση ειδικών σημείων και συμπτωμάτων που οι ασθενείς τείνουν να ξεχνούν ή να υποεκτιμούν. Ασθενείς με συμπτώματα δυσλειτουργίας του οισοφάγου (π.χ. δυσφαγία, ενσφήνωση βλωμού, άρνηση λήψης τροφής) κοιλιακό άλγος, καύσος, παλινδρόμηση, θωρακικό άλγος πρέπει να διερευνώνται προς αποκλεισμό ΗΟ. Το ιστορικό αλλεργικών συννοσηροτήτων (π.χ. άσθμα, ατοπική δερματίτιδα, αλλεργική ρινίτιδα ή άμεσου τύπου τροφικές αλλεργίες) και το οικογενειακό ιστορικό ΗΟ ή δυσφαγίας θα πρέπει να αυξάνουν τον δείκτη υποψίας. Η διάγνωση τίθεται με ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού με βιοψίες οισοφάγου και αξιολόγηση για τον αποκλεισμό άλλων διαταραχών που μπορεί να προκαλέσουν διήθηση του βλενογόννου από ηωσινόφιλα. Τα ακτινογραφικά και εργαστηριακά ευρήματα μπορούν να ενισχύσουν τη διάγνωση και να βοηθήσουν στη διαπίστωση του βαθμού προσβολής του οισοφαγικού αυλού αντίστοιχα, αλλά δεν είναι απαραίτητα και χρησιμοποιούνται υποστηρικτικά. Δεδομένου ότι τα συμπτώματα της ΗΟ είναι μη ειδικά, η διάγνωση μπορεί να διαφύγει. Σε μια αναδρομική μελέτη που περιλάμβανε 200 ασθενείς με συμπτωματική ΗΟ, η μέση καθυστέρηση στη διάγνωση ήταν έξι έτη (διατεταρτημοριακό εύρος 2 έως 12 έτη) [51]. Όσο μεγαλύτερη η διάρκεια καθυστέρησης της διάγνωσης τόσο αυξάνεται η πιθανότητα ανάπτυξης ινοστενωτικών χαρακτηριστικών της ΗΟ και των αντίστοιχων επιπλοκών.

- 1.5.1 Διαφορική Διάγνωση

Η πιο συχνή πάθηση στα παιδιά που προκαλεί οισοφαγικά συμπτώματα είναι η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση με ή χωρίς οισοφαγίτιδα [52]. Τα παιδιά με παλινδρόμηση έχουν συχνά εικόνα μικροσκοπικής οισοφαγίτιδας με ελαφρώς αυξημένο αριθμό ηωσινοφίλων στον οισοφαγικό βλεννογόνο, αλλά σπάνια υπερβαίνει τα 15 ηωσινόφιλα/οπτικό πεδίο (όριο

για την κατηγοριοποίηση της ΗΟ). Επομένως κατά την διερεύνηση επιμέρους γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης θα πρέπει να τίθεται και η υποψία ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας και λαμβάνονται οι απαραίτητες βιοψίες [53-55]. Σε διαπιστωμένη ηωσινοφιλική διήθηση του βλεννογόνου του οισοφάγου, είναι σημαντικό να αποκλείονται κλινικά άλλες πιθανές αιτίες της ηωσινοφιλίας εκτός από την ΗΟ. Οι καταστάσεις που μπορεί να προκαλέσουν ηωσινοφιλία στον οισοφάγο περιλαμβάνουν τη νόσο Crohn, παρασιτικές λοιμώξεις, αχαλασία, υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο, υπερευαισθησία σε φάρμακα, αγγειίτιδα, πεμφιγοειδές ή νόσο μοσχεύματος-ξενιστή (σε ασθενείς με μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων ή οργάνων). Σε αντίθεση με την ΗΟ, αρκετές από αυτές τις παθήσεις αφορούν συνήθως και άλλα μέρη του γαστρεντερικού σωλήνα και μπορεί να εμπλέκουν και άλλα συστήματα οργάνων.

● 1.5.2 Διαγνωστικά κριτήρια

Η διάγνωση της ΗΟ απαιτεί όλα τα ακόλουθα: [56]

- Συμπτώματα που σχετίζονται με δυσλειτουργία του οισοφάγου.
- Φλεγμονή που κυριαρχείται από ηωσινόφιλα στη βιοψία του οισοφάγου, η οποία χαρακτηριστικά αποτελείται ≥ 15 ηωσινόφιλων ανά πεδίο υψηλής ισχύος (HPF) (ή 60 ηωσινόφιλα ανά mm).
- Αποκλεισμός άλλων αιτιών που μπορεί να ευθύνονται ή να συμβάλλουν στα συμπτώματα και στην ηωσινοφιλία του οισοφάγου.

Η εξέταση εκλογής για την διάγνωση της ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας είναι η ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού με λήψη 6 βιοψιών από τρία επίπεδα κατά μήκος του οισοφάγου (τουλάχιστον 2 βιοψίες από κάθε επίπεδο), σύμφωνα και με τις αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες της ESPGHAN [96]

● 1.5.3 Ενδοσκόπηση & Μακροσκοπικά ευρήματα

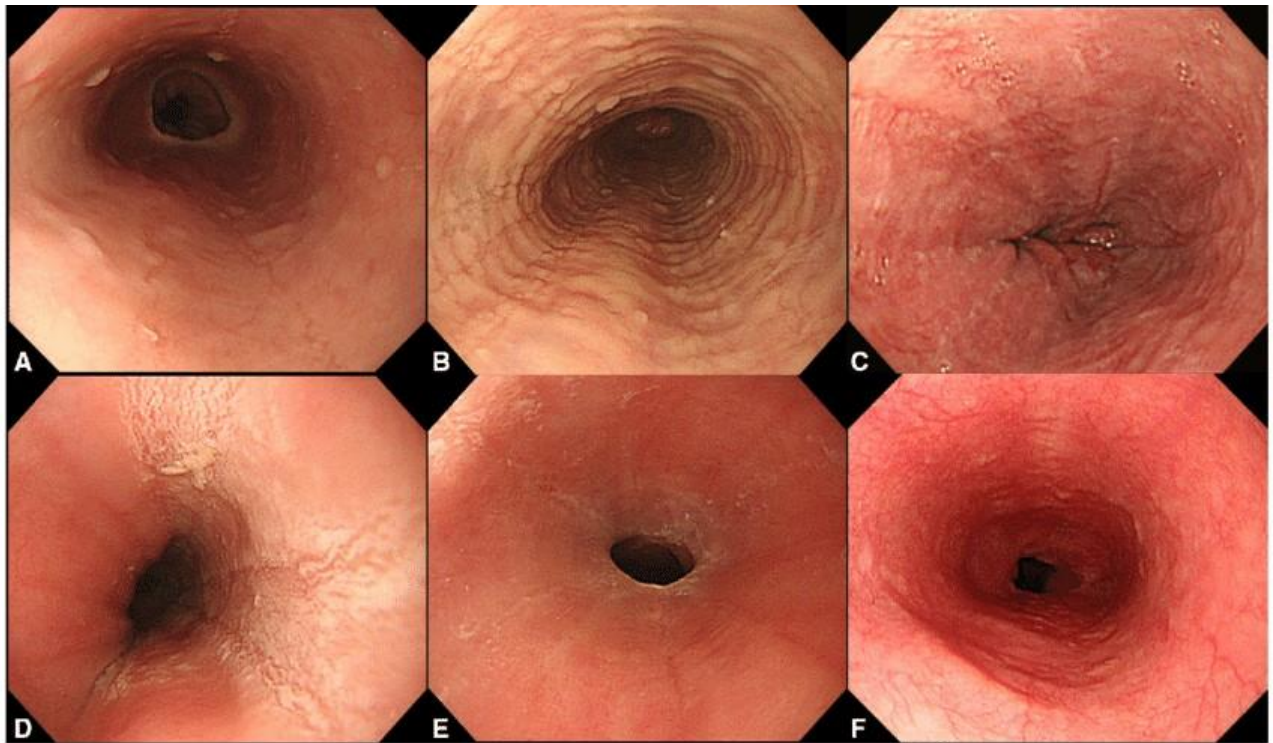
Τα μακροσκοπικά ευρήματα υπερ ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας κατά τον ενδοσκοπικό έλεγχο είναι: οίδημα βλεννογόνου, απουσία υποεπιθηλιακού αγγειακού μοτίβου, επιμήκεις αυλακώσεις, κυκλοτερείς δακτύλιοι – τραχειοποίηση οισοφάγου/ «αιλουροειδής» οισοφάγος, λευκωπές κηλίδες που αντιστοιχούν σε μικροαποστημάτια ηωσινοφίλων, στενώσεις οισοφάγου.

Μια μετα-ανάλυση που συνέκρινε 4678 ασθενείς με ΕοΕ και 2742 άτομα ελέγχου εκτίμησε τη συχνότητα των ακόλουθων ενδοσκοπικών χαρακτηριστικών [81]:

- Κυκλοτερείς δακτύλιοι («αιλουροειδής» οισοφάγος): 44%
- Στενώσεις (ιδίως εγγύς στενώσεις): 21%
- Εξασθένιση του υποεπιθηλιακού αγγειακού μοτίβου: 41%
- Γραμμικές αυλακώσεις: 48%
- Λευκωπές κηλίδες (που αντιπροσωπεύουν μικροαποστήματα ηωσινόφιλων): 27%
- Οισοφάγος μικρού διαμετρήματος: 9%

Τα επιμέρους ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν ΗΟ είχαν χαμηλή ευαισθησία που κυμαινόταν από 15-48%, αλλά υψηλή ειδικότητα που κυμαινόταν από 90-95%. Οι θετικές και αρνητικές προγνωστικές τιμές κυμάνθηκαν από 51-73% και 74-83%, αντίστοιχα. Δεδομένης της χαμηλής ευαισθησίας των ενδοσκοπικών ευρημάτων για την ΗΟ και της μεταβλητής θετικής προγνωστικής αξίας, η ιστολογική εικόνα παραμένει σημαντική για τη διάγνωσή της, ανεξάρτητα από την αντίστοιχη ενδοσκοπική. Οι επιπλοκές που σχετίζονται με την ενδοσκόπηση σε ασθενείς με ΗΟ (ακόμη και σε περίπτωση απουσίας διαστολής του οισοφάγου) περιλαμβάνουν διάτρηση του οισοφάγου και ρήξεις του βλεννογόνου σε περίπτωση σημαντικής φλεγμονής[82-84].

Στα παιδιά και τους εφήβους με ΗΟ, τα πιο συχνά ενδοσκοπικά ευρήματα είναι το οίδημα του βλεννογόνου, τα λευκά εξιδρώματα και οι επιμήκεις αύλακες [85-86]. Σε αντίθεση με τους ενήλικες ασθενείς, οι ινοστενωτικές αλλαγές (δηλ. ομόκεντροι δακτύλιοι, στένωση, εκτεταμένη στένωση του οισοφάγου/«οισοφάγος στενού διαμετρήματος») είναι λιγότερο συχνές [87-88], πιθανώς λόγω της συχνά μικρότερης διάρκειας της νόσου.



Εικόνα 4: Ενδοσκοπική εμφάνιση ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας

A. Οίδημα B.ομόκεντροι δακτύλιοι, τραχειοποίηση οισοφάγου C. Γραμμοειδείς, επιμήκεις αυλακώσεις D. Εξιδρώματα E. Στένωση οισοφάγου F. Φυσιολογικός οισοφάγος

Λόγω των ποικίλων μορφολογικών χαρακτηριστικών αλλά και της έντονης διαβάθμισης αυτών έχει προταθεί ένα σύστημα ταξινόμησης και διαβάθμισης των ευρημάτων. Το σύστημα βαθμολόγησης EoE Endoscopic Reference Score (EREFS) (89-90] βασίζεται στην αξιολόγηση των μακροσκοπικών ευρημάτων που αναφέρθηκαν παραπάνω και αποτελεί μια εύχρηστη, και επικυρωμένη βαθμολογία των παθολογικών ενδοσκοπικών ευρημάτων που σχετίζονται με

HO. Η βαθμολογία αξιολογεί τη σοβαρότητα της φλεγμονής και μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως εργαλείο ελέγχου της ανταπόκρισης στην θεραπεία. (εικόνα 5)

ENDOSCOPIC CLASSIFICATION OF EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS				
MAJOR ASPECTS	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Edema (decreased vascular pattern) Grade 0: absent Grade 1: present				
Fixed rings (trachealization) Grade 0: absent Grade 1: mild (ridges) Grade 2: moderate (defined) Grade 3: severe (the endoscope does not pass)				
Exudates (whitish plaques or dots) Grade 0: absent Grade 1: mild (<10% surface) Grade 2: severe (>10% surface)				
Longitudinal furrows Grade 0: absent Grade 1: present				
Stenosis Grade 0: absent Grade 1: present				
MINOR ASPECT				
Crepe paper mucosa (fragility/laceration) Grade 0: absent Grade 1: present				

Modified from: Hirano I, Moy N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the Oesophageal features of eosinophilic esophagitis: validation of a novel classification and grading system. Gut. 2013; 62: 489-95.

Εικόνα 5

Σε ενήλικες με HO, το EREFS συσχετίζεται με μέγιστο αριθμό ηωσινοφίλων, αλλά η προγνωστική του αξία για τη διάγνωση ή την αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου είναι ανεπαρκής. Επομένως, οι βιοψίες παραμένουν απαραίτητες για την αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου. Όσον αφορά τον παιδιατρικό πληθυσμό απαιτούνται περισσότερα δεδομένα για την επιβεβαίωση της ευαισθησίας και ειδικότητας του EREFS για τη διάγνωση και αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία σε παιδιά με HO καθώς φαίνεται ότι η

αποτελεσματικότητα του εργαλείου αυτού είναι καλύτερη στα μεγαλύτερα παιδιά (>10 ετών) σε σχέση με τους μικρότερους ασθενείς[76-79]. Παράλληλα δεν πρέπει να παραλείψουμε την υποκειμενικότητα του κάθε ενδοσκόπου στην αξιολόγηση των μακροσκοπικών ευρημάτων [80].

- 1.5.4 Μικροσκοπικά ευρήματα

Κύρια ιστολογικά ευρήματα της ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας είναι ο αυξημένος αριθμός ηωσινόφιλων ≥ 15 ηωσινόφιλα ανά πεδίο υψηλής ισχύος (HPF), η υπερπλασία βασικής μεμβράνης, τα μικροαποστημάτια ηωσινόφιλων και η υποεπιθηλιακή ίνωση. Άλλα ιστολογικά ευρήματα που υποδηλώνουν ΗΟ περιλαμβάνουν [98]:

- Επιφανειακή διαστρωμάτωση ηωσινόφιλων
- Φύλλα ηωσινόφιλων
- Εξωκυτταρικά ηωσινόφιλα κοκκία
- Φλεγμονή του προπρίου χιτώνα
- Επιμήκυνση των θηλών
- Αυξημένος αριθμός μαστοκυττάρων, Β κυττάρων και κυττάρων που φέρουν IgE

Η συντριπτική πλειονότητα των ασθενών έχει τουλάχιστον 15 ηωσινόφιλα ανά πεδίο υψηλής ισχύος (peak value) σε τουλάχιστον ένα δείγμα βιοψίας [91].

Κατά τη διάρκεια της ενδοσκόπησης, πρέπει να λαμβάνονται βιοψίες από τον άπω οισοφάγο καθώς και από τον μέσο ή τον εγγύς οισοφάγο [92] με τουλάχιστο δύο δείγματα από κάθε επίπεδο.

Τα δείγματα βιοψίας πρέπει να στερεώνονται σε φορμαλίνη ή παραφορμαλδεΰδη και όχι σε στερεωτικά Bouin, δεδομένου ότι η φορμαλίνη είναι πιο αποτελεσματική στη διατήρηση της ακεραιότητας των ηωσινόφιλων. Ανοσοϊστοχημικές μελέτες έδειξαν ότι ο αριθμός των ηωσινόφιλων και η ποσότητα της αποκοκκίωσης υποεκτιμώνται με τη συνήθη χρώση (αιματοξυλίνη και ηωσίνη), αν και η κλινική σημασία για τη διάγνωση δεν είναι σαφής [97].

Η ευαισθησία των βιοψιών για τη διάγνωση της ΗΟ εξαρτάται από τον αριθμό των βιοψιών που λαμβάνονται. Σύμφωνα με τους Shal et al τουλάχιστον 3 δείγματα βιοψιών από διαφορετικά μέρη του οισοφάγου είναι απαραίτητα για την διάγνωση της ΗΟ στο 97% των ασθενών[94]. Στη συνέχεια οι Gonsalves et al σε μία μελέτη 66 ενηλικών ασθενών με ΗΟ διατύπωσαν ότι η ευαισθησία ήταν 100 % μετά τη λήψη πέντε βιοψιών σε σύγκριση με 55 % με μία βιοψία [93].

Οι Nielsen et al, το 2014 τόνισαν με την σειρά τους ότι απαιτούνται τουλάχιστον τέσσερα δείγματα βιοψιών από τον μέσο και άπω οισοφάγο για να αυξηθεί η διαγνωστική ακρίβεια της ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αγωγή με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων. Το τελευταίο αποτελεί αντικείμενο συζήτησης και στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ESPGHAN όπου προτείνεται στους ασθενείς, οι οποίοι κατά την διερεύνηση τους για πιθανή ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα ελάμβαναν αγωγή με αναστολείς της αντλίας των πρωτονίων, η γαστροσκόπηση πιθανά να χρήζει επανάληψης όταν ολοκληρωθεί η αγωγή [96]. Οι βιοψίες από ανώτερα τμήματα του οισοφάγου είναι απαραίτητες στην

διάκριση μεταξύ της ηωσινοφιλίας που παρατηρείται στη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και εντοπίζεται στον κατώτερο οισοφαγικό τριτημόριο και της ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας [95]. Σε ένα υγιές άτομο, τα ηωσινόφιλα συνήθως δεν παρατηρούνται καθόλου στον βλεννογόνο του οισοφάγου και στη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση ο αριθμός τους είναι συνήθως μόνο ελαφρώς αυξημένος (συνήθως <5 ηωσινόφιλα/οπτικό πεδίο).

Με σκοπό την βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας (και της ανταπόκρισης στη θεραπεία) χρησιμοποιείται από τους παθολογοανατόμους το σύστημα βαθμολόγησης ιστολογικών ευρημάτων (EoE Histology Scoring system [EoEHSS]). Το σύστημα αυτό αξιολογεί σε βιοψίες οισοφάγου οκτώ επιμέρους χαρακτηριστικά: πυκνότητα ηωσινόφιλων, υπερπλασία βασικής ζώνης, ηωσινοφιλικά αποστήματα, ηωσινοφιλική στρωματοποίηση, διατεταμένοι μεσοκυττάριοι χώροι (DIS), επιφανειακές επιθηλιακές αλλοιώσεις, δυσκερατωτικά επιθηλιακά κύτταρα και ίνωση στο χόριο (σπάνια). Η σοβαρότητα (βαθμός) και έκταση (στάδιο) των ανωμαλιών αξιολογούνται χρησιμοποιώντας ένα κλίμακα 4 βαθμών (0 κανονικό, 3 μέγιστη αλλοίωση).

Τα παθολογοανατομικά πορίσματα των ασθενών με ΗΟ θα πρέπει να περιλαμβάνουν είτε την περιοχή του πεδίου υψηλής ισχύος που χρησιμοποιείται είτε την πυκνότητα των ηωσινόφιλων / mm. Ως τυποποιημένη περιοχή HPF έχει χρησιμοποιηθεί το 0,27mm² στην κοινοπραξία CEGIR και μπορεί να υιοθετηθούν παγκοσμίως για την τυποποίηση των αναφορών. Αν και η κατανομή των ηωσινόφιλων στον οισοφάγο μπορεί να είναι τμηματική, η καθορισμένη τιμή των 15 ηωσ/hpf (τυποποιημένο σε μέγεθος πεδίου 0,27 mm²) λαμβανόμενο ως η μέγιστη συγκέντρωση στη βιοψία έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση της ΗΟ.

Η συσχέτιση μεταξύ ιστολογικών ευρημάτων και συμπτωμάτων δεν είναι πλήρως κατανοητή. Ορισμένες μελέτες υποδηλώνουν ότι τα ιστολογικά ευρήματα συσχετίζονται με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων [100], αλλά έχουν επίσης δημοσιευθεί αντικρουόμενα στοιχεία [101]. Μία από τις πιο λεπτομερείς μελέτες διαπίστωσε ότι τα συμπτώματα ήταν μόνο μέτρια προγνωστικά των ιστολογικών ή ενδοσκοπικών ευρημάτων [102].

Η ΗΟ μπορεί να συνυπάρχει με ηωσινοφιλική διήθηση άλλων τμημάτων του γαστρεντερικού σωλήνα. Βιοψίες του γαστρικού άντρου και του δωδεκαδακτύλου πρέπει επίσης να λαμβάνονται σε ασθενείς με συμπτώματα όπως κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος, διάρροια, απώλεια βάρους, ή όταν υπάρχουν ορατά μακροσκοπικά ευρήματα ή ισχυρή υποψία [103]. Εάν τα κυρίαρχα συμπτώματα υποδηλώνουν δυσλειτουργία του οισοφάγου, τότε τίθεται η διάγνωση της ΗΟ

και συνδυάζεται με την αναγνώριση και άλλων περιοχών που έχουν επηρεαστεί (πχ ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα με γαστρική/δωδεκαδακτυλική συμμετοχή, ή προσβολή της νήστιδας/ειλεού ή του παχέος εντέρου). Εάν, ωστόσο, τα κυρίαρχα συμπτώματα είναι από άλλα τμήματα του γαστρεντερικού συστήματος η διάγνωση της ΗΟ δεν είναι πλέον εφαρμόσιμη και πρέπει να αντικαθιστάτε από ηωσινοφιλική γαστρίτιδα, εντερίτιδα, κολίτιδα με συμμετοχή του οισοφάγου [104]. Πιο αμφιλεγόμενη είναι η παρουσία τυχαίων γαστρικών ηωσινόφιλων σε ασθενείς χωρίς συμβατά συμπτώματα. Τουλάχιστον σε μια έκθεση

διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς αυτοί είχαν παρόμοια κλινική εικόνα και ανταπόκριση στη θεραπεία με ασθενείς με ΗΟ που δεν είχαν γαστρική ηωσινοφιλία [105].

- 1.5.5 Εργαστηριακός & Απεικονιστικός έλεγχος

Περίπου το 50-60% των ασθενών με ΗΟ θα έχουν αυξημένα επίπεδα IgE ορού (>114.000 μονάδες/L) [106-107]. Περιφερική ηωσινοφιλία παρατηρείται στο 40-50% των ασθενών, αλλά είναι γενικά ήπια [108-109]. Σε ορισμένες αναφορές, τα επίπεδα ηωσινοφιλίας στο περιφερικό αίμα μειώθηκαν με τοπική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή [110].

Οι γενετικοί και μοριακοί δείκτες της δραστηριότητας της νόσου συνεχίζουν να μελετώνται [111]. Για παράδειγμα, έχει αναπτυχθεί ένα διαγνωστικό πάνελ 96 γονιδίων ΗΟ, το οποίο βασίζεται στην ανάλυση βιοψιών οισοφάγου [112]. Αυτό το διαγνωστικό πάνελ, το οποίο φαίνεται να είναι σε θέση να διαφοροποιήσει την ΗΟ από τα άτομα ελέγχου, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ΓΟΠΝ, μπορεί επίσης να είναι σε θέση να διαφοροποιήσει τους ασθενείς με ενεργό και ανενεργό νόσο και να προσδιορίσει την έκθεση σε γλυκοκορτικοειδή. Η μέτρηση των προγονικών κυττάρων των ηωσινοφίλων συσχετίζεται με την ιστοπαθολογία και, επομένως, μπορεί να παρέχει μια μέθοδο παρακολούθησης της δραστηριότητας της νόσου [113].

Οι μελέτες με βάριο δεν είναι ευαίσθητες για τη διάγνωση της ΗΟ, αλλά μπορούν να βοηθήσουν στον χαρακτηρισμό των ανατομικών ανωμαλιών και να παρέχουν πληροφορίες σχετικά με το μήκος και τη διάμετρο των στενώσεων [114 -115]. Τα ευρήματα που περιγράφονται σε ασθενείς με ΗΟ που υποβάλλονται σε μελέτες βαρίου περιλαμβάνουν στενώσεις και δακτυλιοειδή οισοφάγο.

Άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες που έχουν αξιολογηθεί αλλά δεν χρησιμοποιούνται συνήθως περιλαμβάνουν τον καθετήρα απεικόνισης λειτουργικού αυλού [116], τον ενδοσκοπικό υπέρηχο [117], την εμπεδησιομετρία που αξιολογεί κυρίως την ύπαρξη γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης [118], την οισοφαγική μανομετρία [119-120] και την ενδοσκοπική συνοπτική μικροσκοπία με laser [121]. Τα ευρήματα στην τυπική οισοφαγική μανομετρία στους περισσότερους ασθενείς με ΗΟ είναι μη ειδικά [119-120]. Λόγω των μη ειδικών αποτελεσμάτων οι παραπάνω δοκιμασίες δεν χρησιμοποιούνται για την διάγνωση και παρακολούθηση της ΗΟ, σύμφωνα και με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ESPGHAN, 2024.

- 1.6 Θεραπεία

Λόγω της χρόνιας φύσης της ΗΟ συνιστάται θεραπεία για την ενεργό και συμπτωματική νόσο [122]. Πρωταρχικός στόχος είναι η ανακούφιση των συμπτωμάτων και η μείωση των φλεγμονωδών αλλοιώσεων στον οισοφάγο. [123]

Οι θεραπευτικές επιλογές μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε δύο κύριες ομάδες:

- Φάρμακα: Αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPI), κορτικοστεροειδή ή βιολογικοί παράγοντες
- Δίαιτα: Αποκλεισμός μιας ή περισσότερων τροφών.

Για την αντιμετώπιση των επιπλοκών χρησιμοποιείται η Ενδοσκοπική θεραπεία/διαστολή.

Όλες οι προαναφερθείσες θεραπευτικές επιλογές έχουν τεκμηριωμένη επίδραση που προκαλεί ύφεση βραχυπρόθεσμα [124-125], αλλά η ανταπόκριση κάθε ατόμου στη θεραπεία μπορεί να διαφέρει. Η επιλεγείσα θεραπεία πρέπει να έχει διάρκεια 8-12 εβδομάδες ως θεραπεία εφόδου και η ανταπόκριση να επιβεβαιώνεται ενδοσκοπικά και ιστολογικά στο πέρας αυτού του χρονικού διαστήματος. Όσον αφορά τη θεραπεία συντήρησης, οι γνώσεις είναι περιορισμένες για όλες τις θεραπευτικές επιλογές, είναι σαφές όμως ότι χρειάζεται μεγάλο χρονικό διάστημα λόγω της χρονιότητας της νόσου και του υποτροπιάζοντα χαρακτήρα της. Θεωρείται ότι πρέπει να επιδιώκεται η χαμηλότερη δυνατή αποτελεσματική δόση για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων και πιθανών παρενεργειών από τη μακροχρόνια θεραπεία [124-125].

Αν και η ιδανική θεραπεία για κάθε ασθενή παραμένει άγνωστη, η αξιολόγηση λαμβάνει υπόψιν πάντα τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων, τις φλεγμονώδεις/ινωτικές αλλαγές του οισοφάγου και τις προτιμήσεις του ασθενούς. Για την ίνωση ή/και τη στένωση, οι αρχικές συστάσεις περιλαμβάνουν τοπικά δρώντα στεροειδή, που είναι γνωστό ότι υποστρέφουν την ίνωση ή/ και δίαιτα αποκλεισμού [126-127]. Τα συστηματικά στεροειδή μπορεί να προσφέρουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από τα τοπικά στεροειδή για τη στένωση, αλλά ενέχουν επίσης υψηλότερο κίνδυνο παρενεργειών [128]. Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs) αποτελούν κατάλληλη πρώτη επιλογή εάν υπάρχει ταυτόχρονη γαστροοισοφαγική παλινδρόμική νόσος/συμπτώματα χωρίς ινοστενωτικές μεταβολές, αλλά λιγότερο ιδανική ως επιλογή εάν υπάρχει θετικό ιστορικό τροφικής αλλεργίας ή αντίδρασης σε περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα [129]. Οι σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να απαιτούν διαφορετικούς τύπους συνδυαστικής θεραπείας, όπως συνδυασμός δίαιτας αποκλεισμού με PPI και δίαιτας αποκλεισμού με τοπικά στεροειδή [130-132].

Σε αντίθεση με τις προηγούμενες κατευθυντήριες οδηγίες, η επιμονή των ηωσινοφίλων στον βλενογόνο του οισοφάγου μετά από θεραπεία εφόδου με υψηλή δόση με αναστολέα αντλίας πρωτονίων (PPI) (π.χ. δύο φορές ημερησίως) δεν αποτελεί ξεχωριστή νοσολογική οντότητα (PPI-ανταποκρινόμενη οισοφαγική ηωσινοφιλία [PPI-REE], όπως αποκαλούνταν) αλλά πλέον αναγνωρίζεται ως ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα και πρέπει να αντιμετωπίζεται αντίστοιχα [69]. Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι οι ασθενείς με αρχική ανταπόκριση στα PPI μπορεί στη συνέχεια να αναπτύξουν υποτροπιάζοντα συμπτώματα και ηωσινοφιλία που συνάδουν με ΗΟ [67]. Αναγνωρίζεται επίσης ότι η ΓΟΠΝ και η ΗΟ συχνά συνυπάρχουν και τα PPIs μπορούν να βελτιώσουν την διήθηση του βλενογόννου με ηωσινοφιλα με μηχανισμούς ανεξάρτητους από την επίδρασή τους στην έκκριση γαστρικού οξέος [68].

- 1.6 Ποιότητα Ζωής

Ενώ ενήλικες ασθενείς αναφέρουν βελτίωση των συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής ως σημαντικούς στόχους της θεραπείας, βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα στα παιδιά έχουν

δημοσιευτεί ελάχιστα σχετικά με τις προτιμήσεις τους, τα κίνητρα και τα εμπόδια στη θεραπεία. Η ΗΟ επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία, των παιδιατρικών και ενηλίκων ασθενών, (HRQoL) και υποβαθμίζει την κοινωνική και ψυχική τους λειτουργικότητα. [96]

Χρησιμοποιώντας ένα τεστ γνώσεων 8 ερωτήσεων και μια έρευνα κοινής λήψης αποφάσεων 9 ερωτήσεων, το μεγαλύτερο εμπόδιο της θεραπείας με τοπικά στεροειδή ήταν οι πιθανές παρενέργειες (63,4%), ενώ για τη δίαιτα αποκλεισμού ήταν η δυσκολία εφαρμογής της περιοριστικής δίαιτας (27,6%), οι πολλαπλές ενδοσκοπήσεις (26,8%), η κακή ποιότητα ζωής και κοινωνικοποίησης (23,7%) και η ανεπαρκής διατροφή (28,4%). Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΗΟ περιελάμβαναν τον αριθμό των εμπλεκόμενων ιατρών (σε ορισμένα περιβάλλοντα υπάρχει εμπλοκή παιδίατρων, παιδογαστρεντερολόγων και αλλεργιολόγων που μπορεί να οδηγήσει σε ορισμένες αντιφάσεις) και τη συχνότητα των θεραπειών, καθώς και την οικονομική επιβάρυνση της θεραπείας σε συνολικό αριθμό 181 γονέων παιδιών με ΗΟ. [96]

Κεφάλαιο 2 | Βιβλιογραφική ανασκόπηση σύγχρονης θεραπευτικής προσέγγισης παιδιατρικών ασθενών με Ηωσινοφιλική Οισοφαγίτιδα

• 2.1 Ενδείξεις

Με βάση την τρέχουσα βιβλιογραφία, η θεραπεία συνιστάται για την ενεργό, συμπτωματική ΗΟ λόγω της χρόνιας φύσης της νόσου [96, 133-135]. Ο στόχος της θεραπείας είναι να επιτευχθεί η υποχώρηση των συμπτωμάτων και η μείωση των φλεγμονωδών αλλοιώσεων στο βλεννογόνο του οισοφάγου.

Αν και η παθοφυσιολογία της ΗΟ είναι ελάχιστα μελετημένη, είναι γνωστό ότι ένας ασθενής με μη θεραπευμένη ΗΟ διατρέχει κίνδυνο να αναπτύξει με την πάροδο του χρόνου ινοστενωτικές αλλοιώσεις στον οισοφάγο [136-137]. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει επίσης αναφερθεί ρήξη του οισοφάγου [138]. Υπάρχουν δεδομένα ότι η θεραπεία βελτιώνει τα συμπτώματα και τη φλεγμονή και μπορεί επίσης να οδηγήσει σε κάποια βελτίωση τυχόν ινοστενωτικών αλλοιώσεων στον οισοφάγο. Το κατά πόσον η θεραπεία ελαττώνει επίσης τον μακροπρόθεσμο κίνδυνο εμφάνισης ινοστενωτικών επιπλοκών είναι προς το παρόν αβέβαιο. Ωστόσο, μπορεί να υποθεθεί ότι η μειωμένη φλεγμονή έχει ευνοϊκή επίδραση κυρίως δρώντας στην επιβράδυνση της ανάπτυξης της ίνωσης.

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, η ηωσινοφιλία του οισοφάγου μπορεί να αποτελεί δευτερεύον εύρημα κατά την ενδοσκόπηση ανώτερου γαστρεντερικού, χωρίς ο ασθενής να έχει συμπτώματα που θα μπορούσαν να σχετίζονται με δυσλειτουργία του οισοφάγου. Δεν υπάρχει γενική συμφωνία αν αυτοί οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται ή όχι και ποια θεραπευτική επιλογή είναι η καλύτερη [139-141]. Ειδικά, σε περιπτώσεις όπου η φλεγμονή του οισοφάγου είναι σχετικά ήπια, μπορεί να αποτελεί επιλογή η κλινική και ενδοσκοπική παρακολούθηση του ασθενούς και η αναμονή της θεραπείας. Ο στόχος της θεραπείας για τους ελάχιστα συμπτωματικούς ή ασυμπτωματικούς ασθενείς (συμπτώματα που δεν επηρεάζουν την

καθημερινή ποιότητα ζωής) είναι να αποφευχθεί η εξέλιξη σε ινοστενωτική μορφή και να διατηρηθεί η βέλτιστη ποιότητας ζωής καθώς και καλύτερη φυσική εξέλιξη της νόσου. Έτσι, πολλαπλοί παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της ενδοσκοπικής εμφάνισης του οισοφάγου, της ιστολογίας, της διατασιμότητας του οισοφάγου και της ιδιαιτερότητας κάθε ασθενούς αξιολογούνται ώστε να ληφθεί η απόφαση για θεραπεία.

- 2.2 Θεραπευτικές επιλογές
- 2.2.1 Διατροφική αντιμετώπιση

Οι τροφές είναι ένα από τα αλλεργιογόνα που μπορεί να πυροδοτήσουν την παραγωγή ηωσινοφίλων και την διήθηση του βλενογόννου του οισοφάγου. Έτσι οι δίαιτες αποκλεισμού χρησιμοποιούνται ως θεραπευτική επιλογή, είτε ως μονοθεραπεία ή ως συνδυαστική θεραπεία. Τα τεστ αλλεργίας (IgE/SPT) έχουν χαμηλή ακρίβεια στον εντοπισμό των τροφών που πυροδοτούν την ΗΟ και η επιλογή των τροφών που αποκλείονται είναι εμπειρική. Στους περισσότερους, έως και 85% των ασθενών, η ΗΟ φαίνεται να συνδέεται με 1-2 τροφές [142]. Οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί σχετικά με τις διαιτητικές θεραπευτικές προσεγγίσεις και τα θεραπευτικά τους αποτελέσματα είναι λίγες και κυρίως μικρές (n=2-172 συμμετέχοντες) και έχουν δείξει μικτά αποτελέσματα [142-147]. Συνεπώς, τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Οι τροφές που συνήθως ενοχοποιούνται είναι [142-144,147]:

- Γάλα (~30-65%)
- Γλουτένη (~20-40%)
- Αυγά (~20%)
- Όσπρια (~20%)

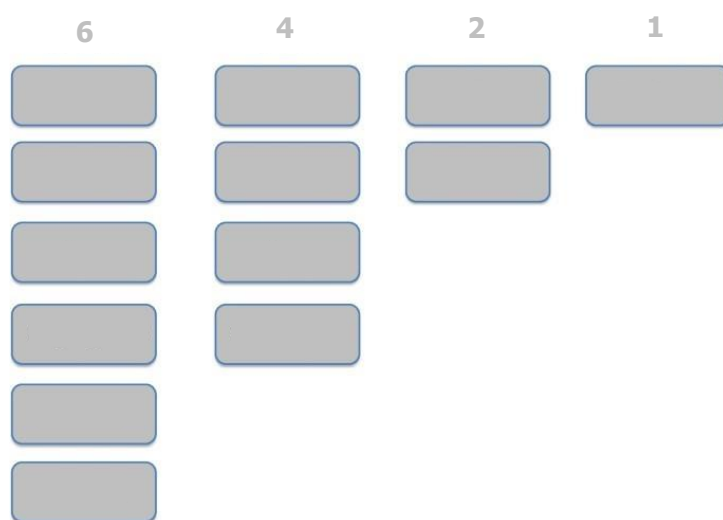
Η πρωτεΐνη του γάλακτος είναι το πιο συχνό τροφικό αλλεργιογόνο και η δίαιτα αποκλεισμού περιλαμβάνει όλα τα γαλακτοκομικά προϊόντα όλων των θηλαστικών. Όσον αφορά τον αποκλεισμό της γλουτένης οι συστάσεις είναι αμφιλεγόμενες και οι μελέτες έχουν διεξαχθεί με διαφορετικούς τρόπους [148]. Ωστόσο, στην πράξη έχει αποδειχθεί ότι οι δίαιτες χωρίς γλουτένη είναι ένας βιώσιμος και πρακτικός τρόπος για να εφαρμοστεί αυτό στους περισσότερους ασθενείς με ΗΟ.

Η δημοσιευμένη εμπειρία από τα αποτελέσματα της θεραπείας με διάφορες διαιτητικές θεραπείες έχει ως εξής: (εικόνα 6)

- Δίαιτα αποκλεισμού 1 τροφής : αποκλεισμός μόνο της πρωτεΐνης του γάλακτος οδηγεί σε βελτίωση τουλάχιστον στο 1/3 των ασθενών.
- Δίαιτα αποκλεισμού 2 τροφών: περιλαμβάνει την αποκλεισμό της πρωτεΐνης του γάλακτος και της γλουτένης. Η δίαιτα έχει αξιολογηθεί σε περιορισμένο βαθμό, αλλά έχει αναφερθεί ότι προκαλεί ύφεση σε περίπου 40% των περιπτώσεων [149].
- Δίαιτα αποκλεισμού 4 τροφών: περιλαμβάνει την αποκλεισμό του γάλακτος, της γλουτένης, του αυγού και της σόγιας. Η δίαιτα έχει αξιολογηθεί σε περιορισμένο

βαθμό, αλλά έχει αναφερθεί ότι προκαλεί ύφεση σε ποσοστό έως και 60% των περιπτώσεων [147].

- Δίαιτα αποκλεισμού 6 τροφών: περιλαμβάνει την αποκλεισμό του γάλακτος, της γλουτένης, του αυγού, όλων των οσπρίων, όλων των ψαριών και οστρακοειδών και των ξηρών καρπών. Μελέτες έχουν δείξει σημαντικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της δίαιτας, προκαλώντας ύφεση στο 70-75% των περιπτώσεων [146].
- Στοιχειακή δίαιτα: περιλαμβάνει τον αποκλεισμό όλων των τροφίμων και αντ' αυτού χορηγούνται ελεύθερα αμινοξέα σε μορφή πόσιμου σκευάσματος. Μελέτες δείχνουν ότι η θεραπεία αυτή προκαλεί ύφεση σε ποσοστό έως και 90% των περιπτώσεων [142], αλλά έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής του ασθενούς. Η επανεισαγωγή τροφίμων μετά τη θεραπεία με στοιχειακή δίαιτα γίνεται συνήθως μέσω της δίαιτας αποκλεισμού 6 τροφών.



Εικόνα 6

Ο βαθμός στον οποίο η δίαιτα αποκλεισμού θεωρείται πρώτης εκλογής εξαρτάται από τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων και των φλεγμονωδών αλλοιώσεων στον οισοφάγο, καθώς και από την επιθυμία του ασθενούς. Σε αυτό το πλαίσιο, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι οι περισσότερες τροφές που αποκλείονται μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την ποιότητα ζωής. Για ήπια συμπτώματα και μέτρια ενδοσκοπικά ευρήματα, είναι λογικό στις περισσότερες περιπτώσεις να αποκλειστεί μόνο το γάλα ως πρώτο βήμα, οδηγώντας σε βελτίωση περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών. Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη δίαιτα αποκλεισμού του γάλακτος, η δίαιτα αποκλεισμού μπορεί στη συνέχεια να επεκταθεί περαιτέρω, εάν ο ασθενής επιθυμεί να το κάνει. Έτσι, σε ασθενείς με σοβαρά συμπτώματα (και οι οποίοι δεν ενδιαφέρονται για φαρμακολογική θεραπεία), μπορεί να είναι καλύτερη επιλογή να ξεκινήσει άμεσα η θεραπεία με δίαιτα αποκλεισμού 6 τροφών ή στοιχειακή δίαιτα, προκειμένου να επιτευχθεί το ταχύτερο δυνατό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Παρόλο που π.χ. η δίαιτα αποκλεισμού 6 τροφών είναι αποτελεσματική ως αρχική θεραπεία στην πλειονότητα των

ασθενών, ο περιορισμός αυτής της στρατηγικής είναι ότι απαιτούνται γαστροσκοπήσεις και βιοψίες οισοφάγου σε κάθε επανεισαγωγή μιας τροφής προτού εντοπιστεί μια ή περισσότερες τροφές που σχετίζονται με την ΗΟ του ασθενούς. Η επανεισαγωγή θα πρέπει να γίνεται με ένα τρόφιμο τη φορά, ξεκινώντας κατά προτίμηση με τη ακόλουθη σειρά: ξηροί καρποί, ψάρια/οστρακοειδή, όσπρια, αυγό, σιτάρι/σιτάρι/δημητριακά και τέλος γάλα (υπό την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει IgE αλλεργία σε κανένα από αυτά τα τρόφιμα). [96]

Συνοψίζοντας, κατά την τελευταία δεκαετία υπήρξε μια σταδιακή μετάβαση από τις πολύ περιοριστικές δίαιτες σε λιγότερο περιοριστικές, με καλά αποτελέσματα και μεγαλύτερη ικανοποίηση των ασθενών. Η προσέγγιση που συστήνεται είναι αυτή του σταδιακού αποκλεισμού περισσότερων τροφών (step- up approach), η οποία οδηγεί σε λιγότερες ενδοσκοπήσεις, έχει χαμηλότερο κόστος, καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών, μείωση του αριθμού των χαμένων ωρών από το σχολείο καθώς και καλύτερη ποιότητα ζωής. Το ESPGHAN EGID WG συνιστά εμπειρικό αποκλεισμό τροφίμων ως πρώτης γραμμής διατροφική θεραπεία της ΗΟ στην παιδική ηλικία η οποία όμως πρέπει να εξατομικεύεται, με βάση τις ιδιαιτερότητες των ασθενών

● 2.2.2 Αναστολείς αντλίας πρωτονίων

Τα διαθέσιμα δεδομένα συμφωνούν ότι οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων έχουν θέση στη θεραπεία παιδιών και εφήβων με ΗΟ ανεξάρτητα από την ηλικία, τα συμπτώματα ή την πιθανή αλλεργική συννοσηρότητα [96,150-151].

Μετα-ανάλυση 33 μελετών έδειξε ότι κατά τη θεραπεία τόσο των ενηλίκων όσο και των παιδιατρικών ασθενών με ΗΟ με PPIs, περίπου 40-50% επιτυγχάνουν ιστολογική ύφεση (<15 eos/HPF), ενώ συμπτωματική βελτίωση επιτυγχάνεται σε περίπου 60% των ασθενών [152]. Η μετα-ανάλυση δεν έδειξε καμία διαφορά κατά τη χρήση διαφορετικών σκευασμάτων PPI, αλλά παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα όταν χρησιμοποιήθηκε διαχωρισμός της δόσης (δύο φορές αντί για μία φορά την ημέρα). Πιο πρόσφατες προοπτικές παιδιατρικές μελέτες υποστηρίζουν επίσης την αποτελεσματικότητα των PPI ως θεραπεία για την ΗΟ [153-154].

Ενώ η αποτελεσματικότητα των PPIs στη θεραπεία της ΗΟ είναι καλά τεκμηριωμένη, οι υποκείμενοι μηχανισμοί δράσης είναι ελάχιστα κατανοητοί. Εκτός από τη μείωση της παραγωγής γαστρικού οξέος, τα PPIs θεωρείται ότι έχουν επίσης πιθανή αντιφλεγμονώδη δράση, η οποία μπορεί να είναι σημαντική για τη θεραπεία της ΗΟ [155]. Η αντιφλεγμονώδης δράση πιστεύεται ότι ασκείται σε μεγάλο βαθμό μέσω της αναστολής της έκφρασης της ειδικής για τα ηωσινόφιλα χημειοκίνης-πρωτεΐνης eotaxin-3 από τα επιθηλιακά κύτταρα του οισοφάγου [156-157]. Αυτό οδηγεί σε μειωμένη διήθηση από ηωσινόφιλα και αναστολή της φλεγμονής που προκαλείται από Th2 κυτταροκίνες στον βλεννογόνο του οισοφάγου. Οι PPIs πιστεύεται επίσης ότι βελτιώνουν τη λειτουργία του επιθηλιακού φραγμού και έτσι μειώνουν την ανάπτυξη φλεγμονής [158-159].

Η συνιστώμενη αρχική δόση σε παιδιά με ΗΟ για την ομεπραζόλη/εσομεπραζόλη είναι 1-2 mg/kg/ημέρα (μέγιστο 80 mg/ημέρα), κατά προτίμηση κατανεμημένη σε 2 ημερήσιες δόσεις.

Σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στα PPI, συνήθως δικαιολογείται η συνέχιση τους και ως θεραπεία συντήρησης. Στην περίπτωση αυτή, η δόση συνήθως μειώνεται στο μισό ως πρώτο βήμα και, μακροπρόθεσμα, θα πρέπει να επιδιώκεται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών από τη μακροχρόνια χρήση. Ωστόσο, σύμφωνα με την κλινική εμπειρία, τα σκευάσματα θεωρείται ότι έχουν σχετικά καλό προφίλ ασφάλειας, αν και αυτό έχει μελετηθεί σε περιορισμένο βαθμό σε παιδιά [160].

● 2.2.3 Κορτικοστεροειδή

Τα συστηματικά κορτικοστεροειδή βρέθηκαν αποτελεσματικά στην πρόκληση τόσο κλινικής όσο και ιστολογικής ύφεσης στην ΗΟ [161], υστερούν όμως σε ασφάλεια. Σημαντική θέση στην αντιμετώπιση της ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας έχουν τα τοπικά κορτικοστεροειδή με συγκρίσιμα δεδομένα σε αποτελεσματικότητα με τα συστηματικά κορτικοστεροειδή, αλλά με σημαντικά ευνοϊκότερο προφίλ παρενεργειών [162]. Τα συνολικά αποτελέσματα των μελετών δείχνουν ότι τα τοπικά κορτικοστεροειδή μπορούν να προκαλέσουν ιστολογική ύφεση σε περίπου 70% των ασθενών με ΗΟ [163]. Σύμφωνα με τις τρέχουσες διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές, θεωρούνται θεραπευτική επιλογή συγκρίσιμη με τις δίαιτες αποκλεισμού και τα PPIs. Τα στεροειδή που χρησιμοποιούνται στη αντιμετώπιση της ΗΟ είναι η φλουτικαζόνη και η βουδεσονίδη.

Μέχρι πρόσφατα, δεν υπήρχε από του στόματος σκεύασμα ως εγκεκριμένη θεραπευτική ένδειξη είτε για παιδιά είτε για ενήλικες στην Ευρώπη. Τα κυριότερα προϊόντα που χρησιμοποιούνται εκτός ενδείξεων (off-label) για την τοπική θεραπεία της ΗΟ με στεροειδή είναι το εισπνεόμενο σπρέι φλουτικαζόνης (Flixotide) και το εναιώρημα βουδεσονίδης για νεφελοποιητή (Pulmicort), τα οποία έχουν ως εγκεκριμένη ένδειξη θεραπείας το άσθμα. Τα συγκεκριμένα αναμειγνύονται με πηκτικές ουσίες ώστε να δημιουργηθεί μία πάστα που μετά την κατάποση θα επαλείφει τον οισοφάγο. Ο ασθενής θα πρέπει να μην καταναλώσει υγρά και στερεά για 30 λεπτά μετά την λήψη τους. Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και τις τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες, η φλουτικαζόνη και η βουδεσονίδη φαίνεται να είναι ισοδύναμες, τουλάχιστον για την θεραπεία εφόδου σε εφήβους και ενήλικες ηλικίας 16-80 ετών [164]. Ωστόσο, μια αναδρομική μελέτη που συμπεριέλαβε και παιδιά ηλικίας 1-20 ετών έδειξε ότι η βουδεσονίδη αραιωμένη σε κατάλληλο διάλυμα για καλή συνοχή μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική από τη φλουτικαζόνη, [165] πιθανώς επειδή είναι ευκολότερο να επιτευχθεί η βέλτιστη εφαρμογή στη νεότερη ηλικιακή ομάδα.

Μέχρι στιγμής, υπάρχουν λίγες μελέτες σχετικά με τη μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης με τοπικώς δρώντα κορτικοστεροειδή. Σε δύο μελέτες χορηγήθηκε σε ασθενείς με ΗΟ ηλικίας 11-40 ετών διάλυμα βουδεσονίδης από το στόμα για έως και 24 εβδομάδες [166-167]. Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι το φάρμακο είναι καλά ανεκτό και αποτελεσματικό σε όσους ανταποκρίνονται αρχικά στην τοπική θεραπεία με στεροειδή, αλλά ότι σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στα στεροειδή μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας, δεν υπάρχει όφελος από τη μακροχρόνια θεραπεία. Μια παιδιατρική μελέτη σε 20 παιδιά ηλικίας 4-17 ετών που έλαβαν θεραπεία με βουδεσονίδη σε ιζώδες σκεύασμα από το στόμα έδειξε βελτίωση στην πλειονότητα των ασθενών όσον αφορά τα συμπτώματα καθώς και τα ενδοσκοπικά και

ιστολογικά ευρήματα μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας [168]. Αυτό το ευνοϊκό αποτέλεσμα της θεραπείας διατηρήθηκε παρά τη μείωση της δόσης κατά την επανεκτίμηση (συμπεριλαμβανομένης της γαστροσκόπησης) μετά από άλλες 12 εβδομάδες.

Από το 2018, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) έχει εγκρίνει ένα δισκίο βουδεζονίδης (Jorveza 1mg), διασπειρόμενο στη στοματική κοιλότητα για τη θεραπεία της ΗΟ σε ασθενείς άνω των 18 ετών. Για τη διάλυση του δισκίου συστήνεται η πίεση αυτού στον ουρανίσκο με την γλώσσα σε διάστημα 2 λεπτών. Το μείγμα που δημιουργείται από την σίελο και το δισκίο πρέπει να καταπίνεται διαδοχικά. Τα αρχικά συμπεράσματα για τους ενήλικες δείχνουν ικανοποιητική αποτελεσματικότητα της θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της κλινικής και ιστολογικής ύφεσης μετά από 6 και 12 εβδομάδες θεραπείας, χωρίς σοβαρές παρενέργειες, αλλά μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν παιδιατρικές μελέτες και δεν υπάρχουν μακροπρόθεσμα αποτελέσματα [169].

Παρενέργειες με τη μορφή ασυμπτωματικής οισοφαγικής λοίμωξης από candida έχουν αναφερθεί ότι εμφανίζονται σε διαφορετικό βαθμό (5-26% των ασθενών) και μπορούν να αντιμετωπιστούν με νυστατίνη, εάν είναι απαραίτητο. Η μακροχρόνια χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών απαιτεί επίσης προσοχή στην καθυστέρηση της γραμμικής αύξησης [170] (το ύψος πρέπει να ελέγχεται 1-2 φορές ετησίως) και στην επινεφριδιακή ανεπάρκεια [171], αν και αυτοί οι τύποι συστηματικών παρενεργειών φαίνεται να είναι σπάνιοι.

- 2.2.4 Ενδοσκοπική αντιμετώπιση επιπλοκών

Σε ασθενείς με ιστορικό ΗΟ με ινοστενωτικές αλλοιώσεις στον οισοφάγο, όπου η αντιφλεγμονώδης θεραπεία (φάρμακα, δίαιτα) έχει αποτύχει να βελτιώσει τα συμπτώματα, η διαστολή οισοφάγου με μπαλόνι ή Savary- Gilliard διαστολές αποτελεί θεραπευτική επιλογή. Η ενδοσκοπική διαστολή έχει μελετηθεί κυρίως σε ενήλικες ασθενείς, όπου έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τη δυσφαγία στα 3/4 περίπου των ασθενών. [172] Ο κίνδυνος επιπλοκών είναι χαμηλός στους ενήλικες αλλά υπαρκτός και κυρίως πρόκειται για διάτρηση οισοφάγου και αιμορραγία. Και οι δύο ανωτέρω επιλογές διαστολής φαίνεται να είναι αποτελεσματικές και ασφαλείς και έχουν πολύ χαμηλό ποσοστό επιπλοκών στα παιδιά.

Στον παιδιατρικό πληθυσμό η διαστολή του οισοφάγου ενδείκνυται σε εκείνους τους ασθενείς με σοβαρή στένωση και συμπτώματα απότοκα αυτής. Η απόφαση για τη διενέργεια ενδοσκοπικής διαστολής θα πρέπει να λαμβάνεται σε συμπτωματικούς ασθενείς ή σε περίπτωση σοβαρής στένωσης σε συνεννόηση με παιδοχειρουργό με ειδική εμπειρία στον τομέα των παθήσεων του οισοφάγου.

- 2.2.5 Άλλες θεραπευτικές επιλογές

Τα αντισταμινικά, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων λευκοτριενίων (μοντελουκάστη), οι σταθεροποιητές των μαστοκυττάρων (χρωμογλυκικό οξύ), οι αναστολείς του TNF-α (ινφλιξιμάμπη), οι αναστολείς των υποδοχέων IgE (ομαλιζουμάμπη), οι αναστολείς του αντι-IL-5 (μπεολιζουμάμπη, ρεσλιζουμάμπη) έχουν δοκιμαστεί σε διάφορες μελέτες ως θεραπεία

για την ΗΟ και δεν έχουν δείξει καλή αποτελεσματικότητα ούτε στα συμπτώματα ούτε στην διήθηση ηωσινοφίλων στον βλεννογόνο του οισοφάγου και επομένως δεν συνιστώνται [173].

Σε αυτό το πλαίσιο, πρέπει να αναφερθεί ότι βρίσκονται σε εξέλιξη αρκετές κλινικές δοκιμές που επικεντρώνονται σε νέα βιολογικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των anti-IL-4/IL-13 (δουπιλουμάμπη), γεγονός που δίνει ελπίδες για πρόσθετες θεραπευτικές επιλογές στο μέλλον, κυρίως για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής στην θεραπεία ή της εξαρτώμενης από κορτικοστεροειδή ΗΟ. Συγκεκριμένα, σε μια μελέτη δημοσιευμένη το 2024 που περιέλαβε ασθενείς από 1 έως 11 ετών φαίνεται η δουπιλουμάμπη να οδηγεί σε ιστολογική ύφεση σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό παιδιών με ΗΟ σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (placebo). Επιπλέον, το σχήμα δουπιλουμάμπης υψηλότερης δόσης οδήγησε σε σημαντικές βελτιώσεις στις ιστολογικές και ενδοσκοπικές μετρήσεις σε σύγκριση με το placebo. [174]

Παρά ταύτα, αρκετές κλινικές δοκιμές σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΗΟ που στοχεύουν βασικές κυτταροκίνες όπως η IL-5, η IL-13 και η θυμική στρωματική λεμφοποιητίνη βρίσκονται ακόμη σε εξέλιξη. Ο αποκλεισμός της IL-5 με ρεζλιζουμάμπη ή μεπολιζουμάμπη μείωσε σημαντικά την περιφερική ηωσινοφιλία και μείωσε εν μέρει την ηωσινοφιλία των ιστών στον οισοφάγο. Παρόλο που μια αρχική μελέτη με τη μεπολιζουμάμπη, ένα πλήρως εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της IL-5, αποκάλυψε βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων και της ηωσινοφιλίας του οισοφάγου, δεν έφτασε στο πρωτεύον τελικό σημείο των λιγότερων από 5 ηωσινοφίλων/hpf. Ομοίως, δεν επιτεύχθηκε επαρκής βελτίωση των συμπτωμάτων σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ΗΟ. Στα παιδιά, η θεραπεία μεπολιζουμάμπης μείωσε τους αριθμούς των θετικών στην τρυπτάση κυττάρων, των θετικών στην IL-9 ηωσινοφίλων και των ζευγών ηωσινοφίλων-μαστοκυττάρων του οισοφάγου σε βιοψίες, υποδηλώνοντας μια αλληλεπίδραση μεταξύ ηωσινοφίλων και μαστοκυττάρων στην παιδιατρική ΗΟ. Μετά τις μελέτες μεπολιζουμάμπης, η αξιολόγηση της ρεσλιζουμάμπης, ενός εξουδετερωτικού μονοκλωνικού αντισώματος εξουδετέρωσης της IL-5, σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΗΟ αποκάλυψε βελτίωση της ιστολογικής ανταπόκρισης, αλλά δεν διαπιστώθηκε ανταπόκριση στα συμπτώματα. Για τους λόγους αυτούς, αν και η μεπολιζουμάμπη και η ρεσλιζουμάμπη είναι διαθέσιμες για χρήση σε σοβαρό άσθμα, τα προγράμματα για την ΗΟ διακόπηκαν. [175]

Η IL-13 είναι μια βασική αντιT2 κυτταροκίνη με κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της ΗΟ. Για το λόγο αυτό, ο αποκλεισμός της IL-13 έχει μελετηθεί και συνεχίζει να μελετάται σε μεγάλο βαθμό. Το QAX576, ένα πλήρως εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα anti-IL-13, μείωσε την οισοφαγική ηωσινοφιλία και την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την ΗΟ, συμπεριλαμβανομένης της εωταξίνης-3 και της περιοστίνης. Σε συμφωνία με τα *in vitro* δεδομένα, ο αποκλεισμός της IL-13 ομαλοποίησε την έκφραση της ρυθμιζόμενης από την ΗΟ συναπτοποδίνης, μιας οισοφαγικής επιθηλιακής πρωτεΐνης που ρυθμίζει την κινητικότητα των επιθηλιακών κυττάρων και την ακεραιότητα του φραγμού. Ωστόσο, το QAX576 δεν βελτίωσε σημαντικά τα κλινικά συμπτώματα.

Το cendakimab ή CC-93538, προηγουμένως RPC4046, ένα εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα anti-IL-13, μείωσε την οισοφαγική ηωσινοφιλία και βελτίωσε τα ενδοσκοπικά

χαρακτηριστικά και την κλινική δυσφαγία σε ασθενείς με HO, ιδιαίτερα σε ασθενείς με HO ανθεκτική στα στεροειδή. Η αναστολή της πρόσδεσης της IL-13 στους IL-13Rα1 και IL-13Rα2 με το RPC4046 αναστρέφει τους βιοδείκτες επιθηλιακής-μεσεγχυματικής μετάβασης στην HO, υποδηλώνοντας ότι ο αποκλεισμός της IL-13 βελτιώνει τόσο τη φλεγμονή του οισοφάγου όσο και την παθολογική αναδιαμόρφωση των ιστών. Σε εξέλιξη βρίσκεται μια πολυκεντρική, πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο επαγωγική και μακροχρόνια ελεγχόμενη μελέτη φάσης 3 για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του CC-93538 σε ενήλικες και έφηβους ασθενείς με EoE. [175]

Αναφορικά με τους βιολογικούς παράγοντες, η ομάδα εργασίας EGID της ESPGHAN συνιστά ότι η dupilumab μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε επιλεγμένες περιπτώσεις παιδιών ηλικίας άνω του 1 έτους με βάρος >15kg με HO ανθεκτική στη συμβατική θεραπεία και σε παιδιά με ταυτόχρονη ατοπική επιβάρυνση με εγκεκριμένες ενδείξεις για βιολογικά φάρμακα. Ωστόσο, γνωμοδοτεί ενάντια στη χρήση άλλων βιολογικών φαρμάκων για τη θεραπεία της HO στα παιδιά ως ρουτίνα λόγω μη επαρκών δεδομένων.[96]

Κλείνοντας, η εικόνα 7 παρέχει προτεινόμενες δόσεις για κάθε ένα από τα συζητούμενα φάρμακα, τόσο για επαγωγή και διατήρηση της ύφεσης, όπως αυτές αποτυπώνονται στις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για την HO στους παιδιατρικούς ασθενείς [96]

Προτεινόμενες δόσεις φαρμάκων εφόδου & συντήρησης σε παιδιατρικούς ασθενείς με HO				
	Ηλικιακή ομάδα	Δόση εφόδου χωρίς ίνωση & ήπια συμπτώματα	Δόση εφόδου με ίνωση & σοβαρά συμπτώματα	Δόση συντήρησης (συνήθως η μισή της εφόδου για 3-6 μήνες) ¹
Βουδεσονίδη ²	1-3 ετών	0.5mg x 1/ημέρα-0,5mgx2/ημέρα	0.5mgx2/ημέρα	0.25mg x 1/ημέρα-0,5mg x 2/ημέρα
	4-10 ετών	1mg x 1/ημέρα	1mgx2/ημέρα	0.5mg x 1/ημέρα-1mg x 1/ημέρα
	11-18 ετών	1mg x 2/ημέρα	1mgx2/ημέρα-2mgx 2/ημέρα	0.5mg x 1/ημέρα-1mg x 1/ημέρα
Προπιονική φλουτικαζόνη ^{2,3}	1-3 ετών	88μg x 1/ημέρα-250μg x 1/ημέρα	88μg x 2/ημέρα-250μg x 2/ημέρα	44μg x 1/ημέρα-125μg x 1/ημέρα
	4-10 ετών	250μg x 1/ημέρα-250μg x 2/ημέρα	500μg x 1/ημέρα-500μg x 2/ημέρα	250μg x 1/ημέρα-500μg x 1/ημέρα
	11-18 ετών	500μg x 1/ημέρα-500μg x 2/ημέρα	500μg x 2/ημέρα-500μg x 3/ημέρα	500μg x 1/ημέρα
Αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPIs)	1-3 ετών	1mg/kg x 2/ημέρα	1-2mg/kg x 2/ημέρα ⁴	1mg/kg x 1/ημέρα
	4-10 ετών	1mg/kg x 2/ημέρα (max: 60mg/ημ)	1-2mg/kg x 2/ημέρα (max: 60mg/ημ) ⁴	0.5-1mg/kg x 1/ημέρα (max: 30mg/ημ)
	11-18 ετών	1mg/kg x 2/ημέρα (max: 80mg/ημ)	1-2mg/kg x 2/ημέρα (max: 80mg/ημ) ⁴	1mg/kg x 1/ημέρα (max: 40mg/ημ)
Dupilumab	>1 έτους & 15-30kg	200mg/2εβδομάδες	200mg/2εβδομάδες	200mg/2εβδομάδες
	30-40 κιλά	300mg/2εβδομάδες	300mg/2εβδομάδες	300mg/2εβδομάδες
	>40 κιλά	300mg/εβδομάδα	300mg/εβδομάδα	300mg/εβδομάδα

Σημείωση: Η δόσολογία πρέπει να αξιολογείται από τον συνταγογραφούντα ιατρό. Οι αναγνώστες θα πρέπει να γνωρίζουν ότι αυτά τα φάρμακα έχουν χρησιμοποιηθεί off-label, επειδή οι εγκρίσεις FDA/EMA για ορισμένα από τα φάρμακα έχουν δοθεί μόλις πρόσφατα. Μπορεί να απαιτείται ατομική δόσολογία για κάθε ασθενή και οι προτεινόμενες τιμές πρέπει να θεωρούνται ως οδηγίοι. Οι συστάσεις αυτές βασίζονται στην εμπειρία των συγγραφέων αντί για τυχαποιημένες μελέτες υψηλού επιπέδου.

1. Μετά από 3-6 μήνες μπορεί να εξεταστεί άλλη τιτλοποίηση της δόσης σε ατομική βάση (συνήθως με μείωση της δόσης κατά 25-50%).

2. Για τη χορήγηση εφόδου δόσης, συνιστάται η χορήγηση κατά τη διάρκεια της νύχτας για την παράταση του χρόνου επώσης του φαρμάκου με το τοίχωμα του οισοφάγου. Το φάρμακο θα πρέπει να λαμβάνεται μετά το βούρτσισμα των δοντιών και βέλτεστα δεν θα πρέπει να χορηγείται φαγητό ή ποτό για μία ώρα. 2 φορές την ημέρα δόσολογία, να δίνεται την πρωινή δόση μετά το πρωινό.

3. Τα εισηγμένα πολλαπλά δόσεις φλουτικαζόνης παρέχονται σε διαφορετικές δόσεις σε διάφορες χώρες, επομένως η δόσολογία μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τη διαθεσιμότητα.

4. Τα PPI φαίνεται να είναι καλύτερα από τα τοπικά στεροειδή όσον αφορά την πρόληψη ύφεσης παρουσιάστων στενώσεων και, ως εκ τούτου, δεν συνιστώνται. Εάν υπάρχουν σημεία ταυτόχρονης παλινδρόμησης οισοφάγου, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλής δόσης PPI μαζί με τοπικά στεροειδή αρχικά.

Εικόνα 7

- Συμπεράσματα

Με την παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε μια εκτενής βιβλιογραφική ανασκόπηση της θεραπευτικής αντιμετώπισης της ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας (ΗΟ) σε παιδιατρικούς ασθενείς, εστιάζοντας στις διάφορες διαθέσιμες προσεγγίσεις και την αποτελεσματικότητά τους. Η ανάλυση της βιβλιογραφίας ανέδειξε ότι η θεραπεία πρέπει να είναι εξατομικευμένη, λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα της νόσου, την ανταπόκριση στη θεραπεία και τις ιδιαίτερες ανάγκες του κάθε παιδιού.

Οι κύριες θεραπευτικές στρατηγικές που εξετάστηκαν περιλαμβάνουν τις ειδικές δίαιτες αποκλεισμού τροφών, τη χρήση ppi's, των τοπικών κορτικοστεροειδών και την πρόσφατη χρήση βιολογικών παραγόντων. Η βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι η τα PPIs, οι δίαιτες αποκλεισμού και τα τοπικά κορτικοστεροειδή είναι όλες θεραπευτικές επιλογές εφόδου και συντήρησης ως θεραπεία πρώτης γραμμής λόγω της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειάς τους. Παράλληλα, οι βιολογικοί παράγοντες, αν και βρίσκονται σε πειραματικό ακόμη στάδιο, δείχνουν υποσχόμενα αποτελέσματα για την ανθεκτική στη θεραπεία ή την κορτικοεξαρτώμενη ΗΟ και χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.

Συνολικά, τα συμπεράσματα της διπλωματικής τονίζουν την ανάγκη για συνεχή παρακολούθηση της εξέλιξης της ΗΟ και την προσαρμογή της θεραπευτικής προσέγγισης ανάλογα με τις μεταβολές στη νόσο και την ανταπόκριση του ασθενούς. Η ερευνητική κοινότητα αναγνωρίζει την αναγκαιότητα περαιτέρω κλινικών μελετών, προκειμένου να διαμορφωθούν σαφέστερες κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία της ΗΟ στα παιδιά, με στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους και τη μείωση των μακροπρόθεσμων επιπλοκών της νόσου.

- Βιβλιογραφία

1. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European gastroenterology journal. 2017;5(3): 335-358.
2. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. Gastroenterology. 2018;155(4): 1022-1033.e1010.
3. Arias A, Perez-Martinez I, Tenias 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;43(1): 3-15.
4. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;48(1): 30-36.
5. Mohammad AA, Wu SZ, Ibrahim O, et al. Prevalence of atopic comorbidities in eosinophilic esophagitis: A case-control study of 449 patients. J Am Acad Dermatol. 2017;76(3): 559-560.

6. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(2): 461-467.e465.
7. Ram G, Lee J, Ott M, et al. Seasonal exacerbation of esophageal eosinophilia in children with eosinophilic esophagitis and allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(3): 224-228.e221.
8. Reed CC, Iglesia EGA, Commings SP, Dellon ES. Seasonal exacerbation of eosinophilic esophagitis histologic activity in adults and children implicates role of aeroallergens. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(3): 296-301.
9. Lucendo AJ, Arias A, Redondo-Gonzalez O, Gonzalez-Cervera J. Seasonal distribution of initial diagnosis and clinical recrudescence of eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2015;70(12): 1640-1650.
10. 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(5): 1084-1092.e1081.
11. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, et al. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2018;154(2): 333-345.
12. Lardenois E, Michaud L, Schneider A, et al. Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in Adolescents With Esophageal Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(1): 52-56.
13. Kindel SJ, Joy BF, Pahl E, Wald EL. Eosinophilic esophagitis in children following cardiac transplantation: association with post-transplant lymphoproliferative disorder and other transplant outcomes. *Pediatr Transplant.* 2014;18(5): 491-496.
14. Parashette KR, Zeytinoglu M, Kernek K, Molleston JP, Subbarao G. Clinical, endoscopic, and histologic features of eosinophilic inflammation of the gastrointestinal tract in pediatric liver transplant patients. *Pediatr Transplant.* 2013;17(8): 737-743.
15. Wisniewski J, Lieberman J, Nowak-Wegrzyn A, et al. De novo food sensitization and eosinophilic gastrointestinal disease in children post-liver transplantation. *Clin Transplant.* 2012;26(4): E365-371.
16. Cafone J, Capucilli P, Hill DA, Spergel JM. Eosinophilic esophagitis during sublingual and oral allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(4): 350-357.
17. Egan M, Atkins D. What Is the Relationship Between Eosinophilic Esophagitis (EoE) and Aeroallergens? Implications for Allergen Immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(8): 43.
18. 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;80(4): 592-598.
19. Ryu S, Lee KH, Tizaoui K, et al. Pathogenesis of Eosinophilic Esophagitis: A Comprehensive Review of the Genetic and Molecular Aspects. *Int J Mol Sci* 2020;21.
20. Lucendo AJ. Immunopathological mechanisms of eosinophilic oesophagitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008;36:215-27.
21. Rosenberg CE, Mingler MK, Caldwell JM, et al. Esophageal IgG4 levels correlate with histopathologic and transcriptomic features in eosinophilic esophagitis. *Allergy* 2018.

22. Wong S, Smith G, Ruszkiewicz A, et al. Distinguishing gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis in adults: The role of esophageal mucosal immunoglobulin G4. *JGH Open* 2020;4:851-855.
23. Weidlich S, Nennstiel S, Jesinghaus M, et al. IgG4 is Elevated in Eosinophilic Esophagitis but Not in Gastroesophageal Reflux Disease Patients. *J Clin Gastroenterol* 2020;54:43-49.
24. Wright BL, Kulis M, Guo R, et al. Food-specific IgG(4) is associated with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1190-1192.e3.
25. Shoda T, Wen T, Aceves SS, et al. Eosinophilic oesophagitis endotype classification by molecular, clinical, and histopathological analyses: a cross-sectional study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(7):477.
26. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2018;154(2): 319-332.e313.
27. Navarro P, Arias A, Arias-Gonzalez 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.
28. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European gastroenterology journal.* 2017;5(3): 335-358.
29. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(12): 1198-1206.
30. Straumann A, Katzka DA. Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2018;154(2): 346-359.
31. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med.* 2004 Aug 26;351(9):940-1. doi: 10.1056/NEJM200408263510924. PMID: 15329438.
32. DeBrosse CW, Franciosi JP, King EC, Butz BK, Greenberg AB, Collins MH, Abonia JP, Assa'ad A, Putnam PE, Rothenberg ME. Long-term outcomes in pediatric-onset esophageal eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jul;128(1):132-8. doi: 10.1016/j.jaci.2011.05.006. Epub 2011 Jun 2. PMID: 21636117; PMCID: PMC3130990.
33. Mukkada VA, Haas A, Maune NC, Capocelli KE, Henry M, Gilman N, Petersburg S, Moore W, Lovell MA, Fleischer DM, Furuta GT, Atkins D. Feeding dysfunction in children with eosinophilic gastrointestinal diseases. *Pediatrics.* 2010 Sep;126(3):e672-7. doi: 10.1542/peds.2009-2227. Epub 2010 Aug 9. PMID: 20696733.
34. Edwards-Salmon S, Moraczewski J, Offerle T, Sinclair EM, Xiang Y, Gillespie S, Kruszewski P. Comparing Eosinophilic Esophagitis in a Black and Non-Black Pediatric Cohort. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022 Oct 1;75(4):485-490. doi: 10.1097/MPG.0000000000003552. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35797567.
35. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, Flick J, Kelly J, Brown-Whitehorn T, Mamula P, Markowitz JE. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005 Dec;3(12):1198-206. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00885-2. PMID: 16361045.

36. Capucilli P, Cianferoni A, Grundmeier RW, Spergel JM. Comparison of comorbid diagnoses in children with and without eosinophilic esophagitis in a large population. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(6):711-6.
37. Heifert TA, Susi A, Hisle-Gorman E, Erdie-Lalena CR, Gorman G, Min SB, et al. Feeding Disorders in Children With Autism Spectrum Disorders Are Associated With Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(4):e69-73.
38. Leigh LY, Spergel JM. An in-depth characterization of a large cohort of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(1):65-72 e1.
39. Paulsson L, Garber JJ, Butwicka A, Roelstraete B, Ludvigsson JF. Individuals with eosinophilic esophagitis are at greater risk of later psychiatric disorder – a population-based nationwide large-scale cohort study. *Gastrokuriren.* 2020;2. Abstract, MP6
40. Paulsson L, Garber JJ, Roelstraete B, Walker MM, Ludvigsson JF. Mortality in eosinophilic esophagitis a nationwide, population-based matched cohort study from 2005-2017. . *Gastrokuriren.* 2020;2. Abstract, P30.
41. Quaglietta L, Coccorullo P, Miele E, Pascarella F, Troncone R, Staiano A. Eosinophilic oesophagitis and coeliac disease: is there an association? *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Aug 1;26(3):487-93. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03388.x. PMID: 17635383.
42. Stewart MJ, Shaffer E, Urbanski SJ, Beck PL, Storr MA. The association between celiac disease and eosinophilic esophagitis in children and adults. *BMC Gastroenterol.* 2013 May 30;13:96. doi: 10.1186/1471-230X-13-96. PMID: 23721294; PMCID: PMC3682941.
43. Limketkai BN, Shah SC, Hirano I, Bellaguarda E, Colombel JF. Epidemiology and implications of concurrent diagnosis of eosinophilic oesophagitis and IBD based on a prospective population-based analysis. *Gut.* 2019 Dec;68(12):2152-2160. doi: 10.1136/gutjnl-2018-318074. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30923072.
44. Padia R, Curtin K, Peterson K, Orlandi RR, Alt J. Eosinophilic esophagitis strongly linked to chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2016 Jun;126(6):1279-83. doi: 10.1002/lary.25798. Epub 2015 Nov 26. PMID: 26606888.
45. Abonia JP, Wen T, Stucke EM, Grotjan T, Griffith MS, Kemme KA, Collins MH, Putnam PE, Franciosi JP, von Tiehl KF, Tinkle BT, Marsolo KA, Martin LJ, Ware SM, Rothenberg ME. High prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with inherited connective tissue disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Aug;132(2):378-86. doi: 10.1016/j.jaci.2013.02.030. Epub 2013 Apr 19. PMID: 23608731; PMCID: PMC3807809.
46. Homan M, Orel R, Liacouras C. Caustic ingestion: a possible cause of eosinophilic esophagitis? *Pediatrics.* 2013 Apr;131(4):e1284-7. doi: 10.1542/peds.2012-2582. Epub 2013 Mar 11. PMID: 23478872.
47. 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. doi: 10.1097/MPG.0b013e318290d15a. PMID: 23518485.
48. Zimmermann D, Cribblez DH, Dellon ES, Bussmann C, Pfeifer D, Froh M, Straumann A. Acute Herpes Simplex Viral Esophagitis Occurring in 5 Immunocompetent Individuals With Eosinophilic Esophagitis. *ACG Case Rep J.* 2016 Apr 15;3(3):165-8. doi: 10.14309/crj.2016.38. PMID: 27144193; PMCID: PMC4843145.

49. Sgouros SN, Bergele C, Mantides A. Schatzki's rings are not associated with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc.* 2006 Mar;63(3):535-6; author reply 536. doi: 10.1016/j.gie.2005.10.006. PMID: 16500421.
50. Nurko S, Teitelbaum JE, Husain K, Buonomo C, Fox VL, Antonioli D, Fortunato C, Badizadegan K, Furuta GT. Association of Schatzki ring with eosinophilic esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Apr;38(4):436-41. doi: 10.1097/00005176-200404000-00014. Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Jul;39(1):107. PMID: 15085025.
51. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, Kuchen T, Portmann S, Simon HU, Straumann A. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology.* 2013 Dec;145(6):1230-6.e1-2. doi: 10.1053/j.gastro.2013.08.015. Epub 2013 Aug 13. PMID: 23954315.
52. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3): 516-554.
53. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European gastroenterology journal.* 2017;5(3): 335-358.
54. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology.* 2018;155(4): 1022-1033.e1010.
55. Gutierrez-Junquera C, Fernandez-Fernandez S, Cilleruelo ML, Rayo A, Roman E. The Role of Proton Pump Inhibitors in the Management of Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Frontiers in pediatrics.* 2018;6: 119.
56. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, Spechler SJ, Attwood SE, Straumann A, Aceves SS, Alexander JA, Atkins D, Arva NC, Blanchard C, Bonis PA, Book WM, Capocelli KE, Chehade M, Cheng E, Collins MH, Davis CM, Dias JA, Di Lorenzo C, Dohil R, Dupont C, Falk GW, Ferreira CT, Fox A, Gonsalves NP, Gupta SK, Katzka DA, Kinoshita Y, Menard-Katcher C, Kodroff E, Metz DC, Miehlke S, Muir AB, Mukkada VA, Murch S, Nurko S, Ohtsuka Y, Orel R, Papadopoulou A, Peterson KA, Philpott H, Putnam PE, Richter JE, Rosen R, Rothenberg ME, Schoepfer A, Scott MM, Shah N, Sheikh J, Souza RF, Strobel MJ, Talley NJ, Vaezi MF, Vandenplas Y, Vieira MC, Walker MM, Wechsler JB, Wershil BK, Wen T, Yang GY, Hirano I, Bredenoord AJ. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology.* 2018 Oct;155(4):1022-1033.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.009. Epub 2018 Sep 6. PMID: 30009819; PMCID: PMC6174113.
57. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA; American College of Gastroenterology. 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. doi: 10.1038/ajg.2013.71. Epub 2013 Apr 9. PMID: 23567357.
58. Sayej WN, Patel R, Baker RD, Tron E, Baker SS. Treatment with high-dose proton pump inhibitors helps distinguish eosinophilic esophagitis from noneosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Oct;49(4):393-9. doi: 10.1097/MPG.0b013e31819c4b3e. PMID: 19633574.
 59. Peterson KA, Thomas KL, Hilden K, Emerson LL, Wills JC, Fang JC. Comparison of esomeprazole to aerosolized, swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2010 May;55(5):1313-9. doi: 10.1007/s10620-009-0859-4. Epub 2009 Jun 18. PMID: 19533356.
 60. Dranove JE, Horn DS, Davis MA, Kernek KM, Gupta SK. Predictors of response to proton pump inhibitor therapy among children with significant esophageal eosinophilia. *J Pediatr*. 2009 Jan;154(1):96-100. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.07.042. Epub 2008 Sep 10. PMID: 18783791.
 61. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Mateos-Rodríguez JM, Pérez-Gallardo B, Prieto-Bermejo AB. Overlap of reflux and eosinophilic esophagitis in two patients requiring different therapies: a review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2008 Mar 7;14(9):1463-6. doi: 10.3748/wjg.14.1463. PMID: 18322968; PMCID: PMC2693702.
 62. Poh CH, Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, Willis MR, Hargadon D, Noelck N, Mohler J, Wendel CS, Fass R. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc*. 2010 Jan;71(1):28-34. doi: 10.1016/j.gie.2009.08.024. PMID: 19922918.
 63. Krarup AL, Villadsen GE, Mejlgaard E, Olesen SS, Drewes AM, Funch-Jensen P. Acid hypersensitivity in patients with eosinophilic oesophagitis. *Scand J Gastroenterol*. 2010 Mar;45(3):273-81. doi: 10.3109/00365520903469931. PMID: 20001646.
 64. Schroeder S, Capocelli KE, Masterson JC, Harris R, Protheroe C, Lee JJ, Furuta GT. Effect of proton pump inhibitor on esophageal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Feb;56(2):166-72. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182716b7a. PMID: 23325438; PMCID: PMC3552376.
 65. Dellon ES, Speck O, Woodward K, Gebhart JH, Madanick RD, Levinson S, Fritchie KJ, Woosley JT, Shaheen NJ. Clinical and endoscopic characteristics do not reliably differentiate PPI-responsive esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in patients undergoing upper endoscopy: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2013 Dec;108(12):1854-60. doi: 10.1038/ajg.2013.363. Epub 2013 Oct 22. PMID: 24145677; PMCID: PMC4574875.
 66. Dellon ES, Speck O, Woodward K, Covey S, Rusin S, Gebhart JH, Chen X, Woosley JT, Shaheen NJ. Markers of eosinophilic inflammation for diagnosis of eosinophilic esophagitis and proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Dec;12(12):2015-22. doi: 10.1016/j.cgh.2014.06.019. Epub 2014 Jun 30. PMID: 24993367; PMCID: PMC4252508.

67. Dohil R, Newbury RO, Aceves S. Transient PPI responsive esophageal eosinophilia may be a clinical sub-phenotype of pediatric eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2012 May;57(5):1413-9. doi: 10.1007/s10620-011-1991-5. Epub 2011 Dec 2. PMID: 22134787.
68. Zhang X, Cheng E, Huo X, Yu C, Zhang Q, Pham TH, Wang DH, Spechler SJ, Souza RF. Omeprazole blocks STAT6 binding to the eotaxin-3 promoter in eosinophilic esophagitis cells. *PLoS One*. 2012;7(11):e50037. doi: 10.1371/journal.pone.0050037. Epub 2012 Nov 21. PMID: 23185525; PMCID: PMC3503709.
69. Katzka DA. Eosinophilic esophagitis and proton pump-responsive esophageal eosinophilia: what is in a name? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Dec;12(12):2023-5. doi: 10.1016/j.cgh.2014.07.035. Epub 2014 Jul 30. PMID: 25086198.
70. Reed CC, Wolf WA, Cotton CC, Rusin S, Perjar I, Hollyfield J, Woosley JT, Shaheen NJ, Dellon ES. Optimal Histologic Cutpoints for Treatment Response in Patients With Eosinophilic Esophagitis: Analysis of Data From a Prospective Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Feb;16(2):226-233.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.09.046. Epub 2017 Oct 4. PMID: 28987502; PMCID: PMC6582220.
71. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus*. 2017;30(3): 1-8.
72. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5): 679-692;
73. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(1): 107-118.
74. 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.e26; quiz 21-22.
75. Croese J, Fairley SK, Masson JW, Chong AK, Whitaker DA, Kanowski PA, Walker NI. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc*. 2003 Oct;58(4):516-22. doi: 10.1067/s0016-5107(03)01870-4. PMID: 14520283.
76. 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. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301817. Epub 2012 May 22. PMID: 22619364.
77. 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 Jul;16(7):1056-1063.

- doi: 10.1016/j.cgh.2017.12.019. Epub 2017 Dec 15. PMID: 29248734; PMCID: PMC6003847.
78. van Rhijn BD, Warners MJ, Curvers WL, van Lent AU, Bekkali NL, Takkenberg RB, Kloek JJ, Bergman JJ, Fockens P, Bredenoord AJ. Evaluating the endoscopic reference score for eosinophilic esophagitis: moderate to substantial intra- and interobserver reliability. *Endoscopy*. 2014 Dec;46(12):1049-55. doi: 10.1055/s-0034-1377781. Epub 2014 Sep 10. PMID: 25208033.
 79. Rodríguez-Sánchez J, Barrio-Andrés J, Nantes Castillejo O, Valdivieso-Cortazar E, Pérez-Martínez I, Boumidi A, Olmos-Jérez JA, Payeras-Llodra G, Alcaide-Suarez N, Ruiz-Rebollo L, Madrigal-Rubiales B, Gonzalez-Obeso E, de la Santa Belda E, López Viedma B, Molina-Infante J. The Endoscopic Reference Score shows modest accuracy to predict either clinical or histological activity in adult patients with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Jan;45(2):300-309. doi: 10.1111/apt.13845. Epub 2016 Nov 20. PMID: 27868216.
 80. Schoepfer AM, Hirano I, Coslovsky M, Roumet MC, Zwahlen M, Kuehni CE, Hafner D, Alexander JA, Dellon ES, Gonsalves N, Leung J, Bussmann C, Collins MH, Newbury RO, Smyrk TC, Woosley JT, Yang GY, Romero Y, Katzka DA, Furuta GT, Gupta SK, Aceves SS, Chehade M, Spergel JM, Falk GW, Meltzer BA, Comer GM, Straumann A, Safroneeva E; International EEsAI Study Group. Variation in Endoscopic Activity Assessment and Endoscopy Score Validation in Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jul;17(8):1477-1488.e10. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.032. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30476587.
 81. 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):988-96.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2012.04.019. Epub 2012 May 18. PMID: 22610003; PMCID: PMC3424367.
 82. Cohen MS, Kaufman AB, Palazzo JP, Nevin D, Dimarino AJ Jr, Cohen S. An audit of endoscopic complications in adult eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Oct;5(10):1149-53. doi: 10.1016/j.cgh.2007.05.017. Epub 2007 Aug 1. PMID: 17683993.
 83. Kaplan M, Mutlu EA, Jakate S, Bruninga K, Losurdo J, Losurdo J, Keshavarzian A. Endoscopy in eosinophilic esophagitis: "feline" esophagus and perforation risk. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003 Nov;1(6):433-7. doi: 10.1016/s1542-3565(03)00222-2. PMID: 15017642.

84. Shim LS, Grehan M. Education and Imaging. Gastrointestinal: oesophageal perforation during endoscopy for food impaction in eosinophilic oesophagitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Feb;25(2):428. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.06181.x. PMID: 20136991.
85. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(12): 1198-1206.
86. Kagalwalla AF, Wechsler JB, Amsden K, et al. Efficacy of a 4-Food Elimination Diet for Children With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(11): 1698-1707.e1697.
87. 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;10(9): 988-996.e985.
88. Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, et al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(12): 1305-1313; quiz 1261.
89. 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;62(4): 489-495.
90. Schoepfer AM, Hirano I, Coslovsky M, et al. Variation in Endoscopic Activity Assessment and Endoscopy Score Validation in Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(8): 1477-1488.e1410.
91. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, Spechler SJ, Attwood SE, Straumann A, Aceves SS, Alexander JA, Atkins D, Arva NC, Blanchard C, Bonis PA, Book WM, Capocelli KE, Chehade M, Cheng E, Collins MH, Davis CM, Dias JA, Di Lorenzo C, Dohil R, Dupont C, Falk GW, Ferreira CT, Fox A, Gonsalves NP, Gupta SK, Katzka DA, Kinoshita Y, Menard-Katcher C, Kodroff E, Metz DC, Miehke S, Muir AB, Mukkada VA, Murch S, Nurko S, Ohtsuka Y, Orel R, Papadopoulou A, Peterson KA, Philpott H, Putnam PE, Richter JE, Rosen R, Rothenberg ME, Schoepfer A, Scott MM, Shah N, Sheikh J, Souza RF, Strobel MJ, Talley NJ, Vaezi MF, Vandenplas Y, Vieira MC, Walker MM, Wechsler JB, Wershil BK, Wen T, Yang GY, Hirano I, Bredenoord AJ. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology*. 2018 Oct;155(4):1022-1033.e10. doi:

- 10.1053/j.gastro.2018.07.009. Epub 2018 Sep 6. PMID: 30009819; PMCID: PMC6174113.
92. Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2008 Jan;18(1):59-71; viii-ix. doi: 10.1016/j.giec.2007.09.014. PMID: 18061102.
 93. 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. doi: 10.1016/j.gie.2006.04.037. PMID: 16923475.
 94. Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N, Melin-Aldana H, Li BU, Hirano I. Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2009 Mar;104(3):716-21. doi: 10.1038/ajg.2008.117. Epub 2009 Feb 10. PMID: 19209168.
 95. Nielsen JA, Lager DJ, Lewin M, Rendon G, Roberts CA. The optimal number of biopsy fragments to establish a morphologic diagnosis of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2014 Apr;109(4):515-20. doi: 10.1038/ajg.2013.463. Epub 2014 Jan 21. PMID: 24445569.
 96. Papadopoulou A, Amil-Dias J, Auth MK, Chehade M, Collins MH, Gupta SK, Gutiérrez-Junquera C, Orel R, Vieira MC, Zevit N, Atkins D, Bredenoord AJ, Carneiro F, Dellon ES, Gonsalves N, Menard-Katcher C, Koletzko S, Liacouras C, Marderfeld L, Oliva S, Ohtsuka Y, Rothenberg ME, Strauman A, Thapar N, Yang GY, Furuta GT. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines on Childhood Eosinophilic Gastrointestinal Disorders Beyond Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024 Jan;78(1):122-152. doi: 10.1097/MPG.0000000000003877. Epub 2023 Jul 4. PMID: 38291684.
 97. Mueller S, Aigner T, Neureiter D, Stolte M. Eosinophil infiltration and degranulation in oesophageal mucosa from adult patients with eosinophilic oesophagitis: a retrospective and comparative study on pathological biopsy. *J Clin Pathol*. 2006 Nov;59(11):1175-80. doi: 10.1136/jcp.2005.031922. Epub 2006 Mar 23. PMID: 16556666; PMCID: PMC1860499.
 98. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, Bonis P, Hassall E, Straumann A, Rothenberg ME; First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium (FIGERS) Subcommittees. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for

- diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2007 Oct;133(4):1342-63. doi: 10.1053/j.gastro.2007.08.017. Epub 2007 Aug 8. PMID: 17919504.
99. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, Boyd JT, Sheridan R, He H, Pentiuk S, Putnam PE, Abonia JP, Mukkada VA, Franciosi JP, Rothenberg ME. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus*. 2017 Feb 1;30(3):1-8. doi: 10.1111/dote.12470. PMID: 26857345; PMCID: PMC5373936.
 100. Aceves SS, Ackerman SJ. Relationships between eosinophilic inflammation, tissue remodeling, and fibrosis in eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009 Feb;29(1):197-211, xiii-xiv. doi: 10.1016/j.iac.2008.10.003. PMID: 19141355; PMCID: PMC2665721.
 101. Pentiuk S, Putnam PE, Collins MH, Rothenberg ME. Dissociation between symptoms and histological severity in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Feb;48(2):152-60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31817f0197. PMID: 19179876; PMCID: PMC2699182.
 102. Safroneeva E, Straumann A, Coslovsky M, Zwahlen M, Kuehni CE, Panczak R, Haas NA, Alexander JA, Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Leung J, Bussmann C, Collins MH, Newbury RO, De Petris G, Smyrk TC, Woosley JT, Yan P, Yang GY, Romero Y, Katzka DA, Furuta GT, Gupta SK, Aceves SS, Chehade M, Spergel JM, Schoepfer AM; International Eosinophilic Esophagitis Activity Index Study Group. Symptoms Have Modest Accuracy in Detecting Endoscopic and Histologic Remission in Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2016 Mar;150(3):581-590.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.11.004. Epub 2015 Nov 14. PMID: 26584601; PMCID: PMC6011000.
 103. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, Spechler SJ, Attwood SE, Straumann A, Aceves SS, Alexander JA, Atkins D, Arva NC, Blanchard C, Bonis PA, Book WM, Capocelli KE, Chehade M, Cheng E, Collins MH, Davis CM, Dias JA, Di Lorenzo C, Dohil R, Dupont C, Falk GW, Ferreira CT, Fox A, Gonsalves NP, Gupta SK, Katzka DA, Kinoshita Y, Menard-Katcher C, Kodroff E, Metz DC, Miehlke S, Muir AB, Mukkada VA, Murch S, Nurko S, Ohtsuka Y, Orel R, Papadopoulou A, Peterson KA, Philpott H, Putnam PE, Richter JE, Rosen R, Rothenberg ME, Schoepfer A, Scott MM, Shah N, Sheikh J, Souza RF, Strobel MJ, Talley NJ, Vaezi MF, Vandenplas Y, Vieira MC, Walker MM, Wechsler JB, Wershil

- BK, Wen T, Yang GY, Hirano I, Bredenoord AJ. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology*. 2018 Oct;155(4):1022-1033.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.009. Epub 2018 Sep 6. PMID: 30009819; PMCID: PMC6174113.
104. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA; American College of Gastroenterology. 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. doi: 10.1038/ajg.2013.71. Epub 2013 Apr 9. PMID: 23567357.
 105. Ammourey RF, Rosenman MB, Roettcher D, Gupta SK. Incidental gastric eosinophils in patients with eosinophilic esophagitis: do they matter? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Dec;51(6):723-6. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181d98e6c. PMID: 20601904.
 106. Roy-Ghanta S, Larosa DF, Katzka DA. Atopic characteristics of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 May;6(5):531-5. doi: 10.1016/j.cgh.2007.12.045. Epub 2008 Mar 4. PMID: 18304887.
 107. Erwin EA, James HR, Gutekunst HM, Russo JM, Kelleher KJ, Platts-Mills TA. Serum IgE measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010 Jun;104(6):496-502. doi: 10.1016/j.anai.2010.03.018. PMID: 20568382; PMCID: PMC2963583.
 108. Chehade M, Sampson HA. Epidemiology and etiology of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2008 Jan;18(1):33-44; viii. doi: 10.1016/j.giec.2007.09.002. PMID: 18061100.
 109. Dellon ES, Aderoju A, Woosley JT, Sandler RS, Shaheen NJ. Variability in diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2007 Oct;102(10):2300-13. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01396.x. Epub 2007 Jul 7. PMID: 17617209.
 110. Straumann A, Conus S, Degen L, Felder S, Kummer M, Engel H, Bussmann C, Beglinger C, Schoepfer A, Simon HU. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2010 Nov;139(5):1526-37, 1537.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2010.07.048. Epub 2010 Aug 1. PMID: 20682320.
 111. Hines BT, Rank MA, Wright BL, Marks LA, Hagan JB, Straumann A, Greenhawt M, Dellon ES. Minimally invasive biomarker studies in eosinophilic esophagitis: A systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 Aug;121(2):218-228. doi: 10.1016/j.anai.2018.05.005. Epub 2018 May 16. PMID: 29753832; PMCID: PMC6104633.

112. Wen T, Stucke EM, Grotjan TM, Kemme KA, Abonia JP, Putnam PE, Franciosi JP, Garza JM, Kaul A, King EC, Collins MH, Kushner JP, Rothenberg ME. Molecular diagnosis of eosinophilic esophagitis by gene expression profiling. *Gastroenterology*. 2013 Dec;145(6):1289-99. doi: 10.1053/j.gastro.2013.08.046. Epub 2013 Aug 23. PMID: 23978633; PMCID: PMC4070519.
113. Schwartz JT, Morris DW, Collins MH, Rothenberg ME, Fulkerson PC. Eosinophil progenitor levels correlate with tissue pathology in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Mar;143(3):1221-1224.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.036. Epub 2018 Nov 9. PMID: 30414854; PMCID: PMC6408963.
114. Binkovitz LA, Lorenz EA, Di Lorenzo C, Kahwash S. Pediatric eosinophilic esophagitis: radiologic findings with pathologic correlation. *Pediatr Radiol*. 2010 May;40(5):714-9. doi: 10.1007/s00247-009-1484-2. Epub 2009 Dec 18. PMID: 20020118.
115. Gentile N, Katzka D, Ravi K, Trenkner S, Enders F, Killian J, Kryzer L, Talley NJ, Alexander J. Oesophageal narrowing is common and frequently under-appreciated at endoscopy in patients with oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Dec;40(11-12):1333-40. doi: 10.1111/apt.12977. Epub 2014 Oct 7. PMID: 25287184.
116. Carlson DA. Editorial: Widening the Use of the Functional Lumen Imaging Probe to Kids With Eosinophilic Esophagitis: Esophageal Narrowing is not Just an Adult Problem. *Am J Gastroenterol*. 2017 Sep;112(9):1474-1476. doi: 10.1038/ajg.2017.237. PMID: 28874863.
117. Dalby K, Nielsen RG, Kruse-Andersen S, Fenger C, Durup J, Husby S. Gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis in infants and children. A study of esophageal pH, multiple intraluminal impedance and endoscopic ultrasound. *Scand J Gastroenterol*. 2010 Sep;45(9):1029-35. doi: 10.3109/00365521.2010.487917. PMID: 20504244.
118. Patel DA, Higginbotham T, Slaughter JC, Aslam M, Yuksel E, Katzka D, Gyawali CP, Mashi M, Pandolfino J, Vaezi MF. Development and Validation of a Mucosal Impedance Contour Analysis System to Distinguish Esophageal Disorders. *Gastroenterology*. 2019 May;156(6):1617-1626.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.253. Epub 2019 Jan 31. PMID: 30711626; PMCID: PMC6990978.
119. Nurko S, Rosen R, Furuta GT. Esophageal dysmotility in children with eosinophilic esophagitis: a study using prolonged esophageal manometry. *Am J Gastroenterol*. 2009 Dec;104(12):3050-7. doi: 10.1038/ajg.2009.543. Epub 2009 Sep 15. PMID: 19755968; PMCID: PMC3077103.
120. Martín Martín L, Santander C, Lopez Martín MC, Espinoza-Ríos J, Chavarría-Herbozo C, Gisbert JP, Moreno-Otero R. Esophageal motor abnormalities in eosinophilic esophagitis identified by high-resolution manometry. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Sep;26(9):1447-50. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06770.x. PMID: 21575059.
121. Furuta GT, Kagalwalla AF, Lee JJ, Alumkal P, Maybruck BT, Fillon S, Masterson JC, Ochkur S, Protheroe C, Moore W, Pan Z, Amsden K, Robinson Z, Capocelli K, Mukkada V, Atkins D, Fleischer D, Hosford L, Kwatia MA, Schroeder S,

- Kelly C, Lovell M, Melin-Aldana H, Ackerman SJ. The oesophageal string test: a novel, minimally invasive method measures mucosal inflammation in eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2013 Oct;62(10):1395-405. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303171. Epub 2012 Aug 15. PMID: 22895393; PMCID: PMC3786608.
122. Greuter T, Alexander JA, Straumann A, et al. Diagnostic and Therapeutic Longterm Management of Eosinophilic Esophagitis- Current Concepts and Perspectives for Steroid Use. *Clin Transl Gastroenterol* 2018;9:e212.
 123. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:107-18.
 124. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017;5:335- 358
 125. Hirano I, Chan ES, Rank MA, et al. AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2020;158:1776-1786.
 126. Aceves SS, Newbury RO, Chen D, et al. Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids. *Allergy* 2010;65:109-16.
 127. Lieberman JA, Morotti RA, Konstantinou GN, et al. Dietary therapy can reverse esophageal subepithelial fibrosis in patients with eosinophilic esophagitis: a historical cohort. *Allergy* 2012;67:1299-307.
 128. Hoofien A, Rea F, Espinheira MDC, et al. Systemic steroids have a role in treating esophageal strictures in pediatric eosinophilic esophagitis. *Dig Liver Dis* 2020.
 129. Muftah M, Hartnett DA, Flanagan R, et al. Allergic phenotype identified on allergen testing is associated with proton pump inhibitor nonresponse in eosinophilic esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2024.
 130. Leung J, Sia T, Miller M, et al. Combination of Proton Pump Inhibitors and Food Elimination Diet for Eosinophilic Esophagitis Refractory to Monotherapy. *Gastro Hep Advances* 2022;1:596-600.
 131. Reed CC, Tappata M, Eluri S, et al. Combination Therapy With Elimination Diet and Corticosteroids Is Effective for Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:2800-2802.
 132. Wong J, Goodine S, Samela K, et al. Efficacy of Dairy Free Diet and 6-Food Elimination Diet as Initial Therapy for Pediatric Eosinophilic Esophagitis: A Retrospective Single-Center Study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2020;23:79-88.
 133. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(1): 107-118.
 134. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European gastroenterology journal*. 2017;5(3): 335-358.

135. Hirano I, Chan ES, Rank MA, et al. AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters clinical guidelines for the management of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(5): 416-423.
136. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2018;154(2): 319-332.e313.
137. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology.* 2013;145(6): 1230-1236.e1231-1232.
138. Arias-Gonzalez L, Rey-Iborra E, Ruiz-Ponce M, Laserna-Mendieta EJ, Arias A, Lucendo AJ. Esophageal perforation in eosinophilic esophagitis: A systematic review on clinical presentation, management and outcomes. *Dig Liver Dis.* 2020;52(3): 245-252.
139. Chehade M, Nowak-Wegrzyn A. The asymptomatic patient with eosinophilic esophagitis: To treat or not to treat? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(6): 550-551.
140. Muir A, Moore H, Spergel JM. Minimally symptomatic patients with eosinophilic esophagitis should still be actively treated-PRO. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(6): 572-573.
141. Lieberman JA. Minimally symptomatic patients with eosinophilic esophagitis should still be actively treated-CON. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(6): 574-575.
142. Kliewer KL, Cassin AM, Venter C. Dietary Therapy for Eosinophilic Esophagitis: Elimination and Reintroduction. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;55(1): 70-87.
143. Kagalwalla AF, Shah A, Li BU, et al. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(2): 145-149.
144. Hoofien A, Dias JA, Malamisura M, et al. Pediatric Eosinophilic Esophagitis: Results of the European Retrospective Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry (RetroPEER). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(4): 552-558.
145. Molina-Infante J, Bredenoord AJ, Cheng E, et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia: an entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *Gut.* 2016;65(3): 524-531.
146. Arias A, Gonzalez-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(7): 1639-1648.
147. Kagalwalla AF, Wechsler JB, Amsden K, et al. Efficacy of a 4-Food Elimination Diet for Children With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(11): 1698-1707.e1697.
148. Kliewer KL, Venter C, Cassin AM, et al. Should wheat, barley, rye, and/or gluten be avoided in a 6-food elimination diet? *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4): 1011-1014.

149. Molina-Infante J, Arias A, Alcedo J, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4): 1365-1372.
150. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European gastroenterology journal.* 2017;5(3): 335-358.
151. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology.* 2018;155(4): 1022-1033.e1010.
152. Lucendo AJ, Arias A, 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;14(1): 13-22.e11.
153. Gutierrez-Junquera C, Fernandez-Fernandez 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(5): 704-710.
154. Gutierrez-Junquera C, Fernandez-Fernandez S, Cilleruelo ML, et al. Long-term Treatment With Proton Pump Inhibitors Is Effective in Children With Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(2): 210-216.
155. Kedika RR, Souza RF, Spechler SJ. Potential anti-inflammatory effects of proton pump inhibitors: a review and discussion of the clinical implications. *Dig Dis Sci.* 2009;54(11): 2312-2317.
156. Min JY, Ocampo CJ, Stevens WW, et al. Proton pump inhibitors decrease eotaxin-3/CCL26 expression in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Possible role of the nongastric H,K-ATPase. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(1): 130-141.e111.
157. Cheng E, Zhang X, Huo X, et al. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. *Gut.* 2013;62(6): 824-832.
158. Tobey NA, Carson JL, Alkiek RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux--damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology.* 1996;111(5): 1200-1205.
159. Katzka DA, Ravi K, Geno DM, et al. Endoscopic Mucosal Impedance Measurements Correlate With Eosinophilia and Dilation of Intercellular Spaces in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(7): 1242-1248.e1241.
160. De Bruyne P, Ito S. Toxicity of long-term use of proton pump inhibitors in children. *Arch Dis Child.* 2018;103(1): 78-82.
161. Liacouras CA, Wenner WJ, Brown K, Ruchelli E. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;26(4): 380-385.

162. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(2): 165-173.
163. Cotton CC, Eluri S, Wolf WA, Dellon ES. Six-Food Elimination Diet and Topical Steroids are Effective for Eosinophilic Esophagitis: A Meta-Regression. *Dig Dis Sci*. 2017;62(9): 2408-2420.
164. Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, et al. Efficacy of Budesonide vs Fluticasone for Initial Treatment of Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019;157(1): 65-73.e65.
165. Fable JM, Fernandez M, Goodine S, Lerer T, Sayej WN. Retrospective Comparison of Fluticasone Propionate and Oral Viscous Budesonide in Children With Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(1): 26-32.
166. Collins MH, Dellon ES, Katzka DA, Hirano I, Williams J, Lan L. Budesonide Oral Suspension Significantly Improves Eosinophilic Esophagitis Histology Scoring System Results: Analyses From a 12-Week, Phase 2, Randomized, Placebo-controlled Trial. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(11): 1501-1509.
167. Dellon ES, Katzka DA, Collins MH, et al. Safety and Efficacy of Budesonide Oral Suspension Maintenance Therapy in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(4): 666-673.e668.
168. Oliva S, Rossetti D, Papoff P, et al. A 12-Week Maintenance Therapy with a New Prepared Viscous Budesonide in Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2019;64(6): 1571-1578.
169. Lucendo AJ, Miehlke S, Schlag C, et al. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019;157(1): 74-86.e15.
170. Jensen ET, Huang KZ, Chen HX, et al. Longitudinal Growth Outcomes Following First-line Treatment for Pediatric Patients With Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(1): 50-55.
171. Philpott H, Dougherty MK, Reed CC, et al. Systematic review: adrenal insufficiency secondary to swallowed topical corticosteroids in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(8): 1071-1078.
172. 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.
173. Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, Spergel JM. Eosinophilic Esophagitis Is a Late Manifestation of the Allergic March. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2018;6(5): 1528-1533.
174. Mirna Chehade, M.D., M.P.H., Evan S. Dellon, M.D., M.P.H., Jennifer Maloney, M.D. Dupilumab for Eosinophilic Esophagitis in Patients 1 to 11 Years of Age. *N Engl J Med* 2024;390:2239-2251, DOI: 10.1056/NEJMoa2312282
175. Nhu, Q. M., & Aceves, S. S. (2023). Current state of biologics in treating eosinophilic esophagitis. *Annals of Allergy Asthma & Immunology*, 130(1), 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.10.004>