

Eozinofilni ezofagitis

Eosinophilic esophagitis

Nejc Sever*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; suplement 3: 9–15

Ključne besede: eozinofilni ezofagitis, disfagija, zagozditev hrane v požiralniku

Key words: eosinophilic esophagitis, dysphagia, esophageal food impaction

POVZETEK

Eozinofilni ezofagitis je kronična, imunsko pogojena vnetna bolezen požiralnika. Simptomi so posledica motenega delovanja požiralnika; pri otrocih se lahko pojavi neješčnost, slabost, bruhanje in bolečina v trebuhu, odrasli bolniki pa imajo težave pri požiranju, refluksne simptome ter zagozditev hrane v požiralniku. Večina bolnikov je moškega spola. Histološka slika prikaže eozinofilno infiltracijo in vnetje stene požiralnika, razvije se lahko tudi značilna endoskopska slika. Pojavnost bolezni v zahodnem svetu je v zadnjih dveh desetletjih v znatnem porastu. Najpogostejši neposredni vzrok so alergeni v hrani, ki v požiralniku sprožijo imunsko reakcijo. Vnetje propagirajo v glavnem celice T-pomagalka tipa 2. Možni sprožilci so tudi drugi okoljski agensi, ki jih vdihnemo ali nehote zaužijemo. Zdravljenje vključuje zaviralce protonske črpalke, topične glukokortikoide in izločitev ene ali več od šestih skupin živil. Nezdravljena bolezen lahko privede do zapletov, kot so strikture požiralnika.

ABSTRACT

Eosinophilic esophagitis is a chronic, immune/antigen-mediated esophageal disease characterized clinically by symptoms related to esophageal dysfunction and histologically by eosinophil-predominant inflammation. It affects children and adults and the majority of patients are male. Typical symptoms for children are anorexia, nausea, vomiting and abdominal pain. Adults can experience dysphagia, food impaction and reflux symptoms. Incidence of disease in the western countries has significantly increased in the recent two decades. Eosinophilic esophagitis is triggered by allergens in foods and likely also by environmental allergens that are swallowed or breathed in. Inflammation is predominantly driven by T-helper type 2 cells. Treatment includes proton pump inhibitors, topical swallowed steroids or a special six food elimination diet. Untreated disease can lead to complications such as esophageal strictures.

*Nejc Sever, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: nejc.sever@gmail.com

UVOD

Eozinofilni ezofagitis (EoE) je kronična, v zagonih potekajoča, imunsko pogojena vnetna bolezen požiralnika. Klinični simptomi so posledica motene funkcije požiralnika, v histološki sliki prevladujejo eozinofilni granulociti, ki infiltrirajo steno požiralnika (1, 2).

EPIDEMIOLOGIJA

Prvi primeri eozinofilije v sluznici požiralnika so bili opisani že okoli leta 1960, kot samostojna entiteta pa se je EoE uveljavil šele v 90. letih prejšnjega stoletja. Incidenca v zadnjih dveh desetletjih močno narašča, kar opazamo pri večini imunsko pogojenih obolenjih v Zahodnem svetu. Deloma gre ta pojav tudi na račun boljše ozaveščenosti in prepoznavanja bolezni.

Podatki o incidenci in prevalenci niso popolni in se v različnih regijah precej razlikujejo. Bolezen je pogosta v Severni Ameriki, Evropi, Aziji in Avstraliji, v Afriki pa ni opisanih primerov.

V ZDA je incidenca ocenjena na 10 novih primerov letno na 100,000 prebivalcev, prevalenca pa na 50–100 bolnikov na 100,000 prebivalcev (2). Evropsko združenja za gastroenterologijo navaja spremenljivo incidenco, ki znaša od 1 do 20 novih primerov na 100,000 prebivalcev na leto (povprečna vrednost 7). Razpon prevalence je med 13 do 49 primerov na 100,000 prebivalcev (1). Po nekaterih študijah v Švici naj bi se incidenca bolezni celo približevala pojavnosti kronične vnetne črevesne bolezni.

KLINIČNE ZNAČILNOSTI

Tipičen odrasel bolnik z EoE je moški star od 30 do 50 let, vendar se bolezen lahko odkrije v vseh starostnih obdobjih. Zelo pogosto se izrazi že v prvih letih po rojstvu. Obravnava otrok je načeloma domena pediatrov.

Značilni simptomi EoE pri odraslih so: disfagija, zagozditev hrane v požiralniku, prsna bolečina, ki se ne izboljša po antacidih in simptomi refraktorne

gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB). Pri otrocih se EoE lahko manifestira kot bruhanje, anoreksija (zavračanje hrane) in bolečine v zgornjem delu trebuha, kar odraža akutno vnetje. Starejši ko je bolnik, večja je verjetnost, da so simptomi že odraz ireverzibilne fibroze požiralnika.

Etiologija

Na razvoj EoE vpliva več dejavnikov. Neposredni sprožilec vnetja so alergeni v hrani, ki v požiralniku povzročijo imunski odziv. Možni alergeni so tudi drugi okoljski agensi, ki jih vdihnemo ali nehote zaužijemo. Alergen v zraku lahko pride v požiralnik s požiranjem sluzi iz zgornjih dihal in ustne votline, lahko ima tudi posreden vpliv preko sluznice traheje ali celo kože. Imunski odziv na kronično izpostavljenost dražilcu v glavnem orkestrirajo celice T-pomagalka tipa 2 (Th2), kar je značilno za večino atopijskih obolenj. Th2 celice izločajo interlevkine (IL-4, 5, 6, 10 in 13), ki stimulirajo limfocite B oziroma plazmatke - nosilce humoralne imunosti (tvorba protiteles). Omenjene celice in beljakovine niso odkrili samo v sluznici požiralnika ampak tudi v krvi bolnikov z EoE (3).

Študije so odkrile številne gene, ki so vpleteni v pojav EoE. Odrasla genetska podlaga bolezni je, da kar 40 % enojajčnih dvojčkov razvije EoE in okoli 2 % sorojencev za razliko od splošne populacije, kjer je konkordanca bolezni okoli 0,05 %. Po drugi strani pa na zelo pomemben vpliv okolja govori podatek, da 22 % dvojajčnih dvojčkov zboli zaradi EoE – torej sorojenci, ki ne delijo dednega zapisa, odraščajo pa v praktično istem časovnem in okoljskem okvirju (3). Zanimiva je tudi študija, ki je preučevala pojavnost EoE v povezavi z določenimi dejavniki pred in med rojstvom ter v zgodnjem življenjskem obdobju - pozitivna vzročna povezava je bila ugotovljena pri: prezgodnjem porodu, carskem rezu, uporabi antibiotikov in antacidov v prvem letu starosti in pri otrocih, katerih matere so imele med nosečnostjo povišano telesno temperaturo. Otroci v gospodinjstvih s psi in mačkami so imeli manj EoE (4).

Pri razvoju EoE igra pomembno vlogo disfunkcija epitelne pregrade sluznice požiralnika. Celovitost le-te zagotavljajo tesni stiki, priležni stiki in dezmosomi. Okvara pregrade nastane zaradi kompleksnih procesov na nivoju ekspresije določenih genov in vodi v povečano prepustnost epitelija za mikroorganizme, kislino in alergene v hrani; ena izmed posledic naj bi bila tudi visoka stopnja senzibilizacije bolnikov z EoE na *Candido albicans*. Terapevtski učinek ZPČ pri znatnem številu bolnikov z EoE je povezan s protivnetnim delovanjem ZPČ na nivoju epitelne celice preko zmanjševanja ekspresije eozinofilnih kemotaktičnih beljakovin (eotaksin-3) in citokinov (IL-3, IL-4), kar omogoča obnovo epitelne bariere. Ta mehanizem ZPČ je sekundaren in neodvisen od primarne vloge zniževanja izločanja želodčne kisline (3).

Bolezenska stanja povezana z eozinofilnim ezofagitisom

EoE se zelo pogosto pojavlja z atopijskimi oziroma alergijskimi obolenji kot so: astma, atopijski dermatitis, kronični rinitis in alergije na hrano. Kar do 86 % odraslih bolnikov z EoE naj bi imelo pridruženo eno izmed naštetih bolezni. Nekateri avtorji prištevajo EoE kot naslednji korak v sosedstvu t.i. atopijskega pohoda (*angl.* atopic march) (5). Opisane so še povezave z boleznimi vezivnega tkiva, kavstično poškodbo požiralnika, herpes simpleks virusom in Shatzkijevim obročem.

DIAGNOZA

Diagnoza EoE temelji na anamnezi, endoskopskem pregledu zgornjih prebavil in patohistološkem izvidu biopsij sluznice požiralnika (1, 2, 6). Kriteriji za EoE so:

- simptomi povezani z moteno funkcijo požiralnika
- infiltracija požiralnika z eozinofilci, katerih število presega 15 na polje pri veliki povečavi (PVP) (oziroma 60 eozinofilcev/mm²)
- eozinofilija je omejena le na požiralnik
- izključeni so morebitni drugi vzroki za eozinofilijo

Novejša priporočila svetujejo, da bolnik vsaj **3 do 4 tedne** pred gastroskopijo **ne prejema ZPČ**, saj lahko le-ti zabrišejo endoskopske in histološke znake bolezni (7).

Značilnosti EoE, ki jih lahko najdemo pri endoskopskem pregledu so: dolge linearne brazde (*angl.* furrows), zaporedno nanizani obročki v celotni dolžini požiralnika, ki dajejo izgled sapnice (»trehealizacija« požiralnika), strikture, zabrisana žilna risba in palor sluznice, belkaste papule oziroma plaki (eozinofilni mikroabscesi), krhka, ranljiva sluznica in zmanjšan premer požiralnika. Opisane spremembe imajo sicer relativno nizko senzitivnost, a so visoko specifične za EoE. Odražajo aktivno vnetje in/ali že razvito fibrozo požiralnika. Za kvantitativni opis lahko uporabimo endoskopski točkovnik (8).

Svetuje se odvzem od 2 do 4 biopsij iz proksimalnega in distalnega požiralnika, ki se jih shrani in pošlje na pregled v ločenih lončkih. Največji izplen biopsije dobimo, če odvezamo vzorce z mest, ki izgledajo najbolj spremenjena. Če bolnik navaja poleg simptomov disfunkcije požiralnika še kakšne druge težave (driske, bolečine v trebuh ipd.) ali pa ugotovimo endoskopske spremembe na sluznici distalno od požiralnika, se priporočajo še biopsije korpusa in antruma želodca ter dvanajstnika.

Poleg že omenjenih eozinofilcev (nad 15 na PVP), histološke najdbe lahko vključujejo: eozinofilne abscese, površinske plasti eozinofilcev, izvencelične eozinofilne granule, fibrozo subepitelija in lamine proprije s pridruženim vnetjem, hiperplazijo celic v bazalni plasti, podaljšanje papil in povišano število mastocitov, B celic in celic nosilk IgE protiteles. Histološke najdbe in pacientovi simptomi so le v zmerni korelaciji, zato za spremljanje bolezni ni dovolj le ocena simptomov ampak histološka slika. Podobno velja tudi za endoskopske najdbe (z izjemo striktur majhnega premera).

Rentgensko slikanje požiralnika s kontrastnim sredstvom lahko prikaže določene anatomske spremembe in poda dodatne informacije o dolžini in premeru

morebitnih striktur, vendar je preiskava sama po sebi nespecifična za EoE. Enako velja za manometrijo požiralnika. Navkljub nespecifičnosti za EoE, nam omenjene preiskavo lahko podajo pomembne informacije o morebitnih pridruženih boleznih požiralnika (ahalazija, motena peristaltika, GERB idr.).

Klinično uporabnih markerjev za EoE še niso odkrili (3). Okoli 60 % bolnikov ima povišano serumsko koncentracijo skupnih IgE protiteles. Določiti je možno tudi specifična IgE protiteles na podlagi anamnestično postavljenega suma na točno določen agens (na primer mleko, arašidi). Čeprav odkrijemo IgE pogojeno alergijo na hrano, ne pomeni da isto živilo povzroča tudi EoE, saj je le-ta ločnega entiteta. Približno 50 % bolnikov ima v diferencialni krvni sliki eozinofilijo, ki je ponavadi blaga. Izrazita periferna eozinofilija sugerira etiologije druge vrste. Pri bolnikih z EoE in pridruženim atopijskim obolenjem pride v poštev pregled pri alergologu z namenom identifikacije vzročnega alergena. Ponavadi se opravijo kožni vbodni testi (*angl.* skin prick test), ki so usmerjeni na takojšnje alergijsko reakcijo preko IgE protiteles (tip I) in krpični testi (*angl.* patch test) za pozno alergijsko reakcijo (tip IV), posredovano preko T celic.

Diferencialna diagnoza

Pojav eozinofilcev v požiralniku je poleg EoE lahko povezan s številnimi drugimi boleznimi: GERB-om, celiakijo, Crohnovo boleznijo, okužbami (paraziti, virusi, glive...), hipereozinofilnim sindromom, ahalazijo, preobčutljivostnimi reakcijami na zdravila, vaskulitisi (Churg-Straussov sindrom), pemfigoidom, boleznimi vezivnega tkiva, eozinofilnimi gastrointestinalnimi boleznimi in z boleznijo presadka proti gostitelju.

Eozinofilni ezofagitis in GERB

Včasih je težko ali celo nemogoče potegniti ločnico med GERB-om od EoE. Kazalci, ki govorijo v prid slednjega so: visoko število eozinofilcev (nad 20 na PVP), ki so prisotni tudi v proksimalnem delu požiralnika, pridružene patohistološke značilnosti specifične

za EoE, negativna pH-metrija/impedanca, odsotnost hiatalne kile želodca, endoskopske značilnosti EoE brez erozij v sklopu refluksnega ezofagitisa. Pacient je po navadi mlajši moški z disfagijo in atopijo.

Možen je tudi soobstoj obeh bolezni, kar ni presenetljivo upoštevajoč zelo visoko prevalenco GERB-a. Ta fenomen ima negativno-sinergističen učinek na požiralnika - kombinacija imunsko pogojenega vnetja sluznice, ki je še dodatno izpostavljena želodčni kislini in drugim elementom, kot na primer žolčne kisline. Novejše študije ugotavljajo, da gre dejansko za zelo kompleksen, obojestranski odnos med obema boleznima, ki ga bo potrebno še natančneje raziskati (3, 6).

ZDRAVLJENJE

Bolnike s potrjenim EoE je potrebno zdraviti. Sicer so opisani primeri spontane remisije, vendar je nezdravljena bolezen kronična; poteka z zagoni in vmesnimi remisijami. Zagoni so vezani na izpostavljenost alergenu. Trajno vnetje privede do remodelacije požiralnika zaradi fibroze, ki s trajanjem bolezni postane pogosto ireverzibilna. Nastanejo lahko strikture požiralnika (do 60 % odraslih bolnikov in 6 % otrok), ki v najslabšem primeru privedejo do afagije, pojavi se sekundarni GERB ter ponavljajoče se okužbe z glivami in virusi. Vse naštetito izrazito poslabša bolnikove simptome in kvaliteto življenja. Opisani so celo primeri Boerhaavejevega sindroma – spontane perforacije požiralnika, ki pa je na srečo redka. Tveganje za razvoj maligne bolezni je, glede na kronično vnetje, presenetljivo izredno nizko.

Idealne terapije za EoE ni. Zdravljenje poskušamo prilagoditi bolnikovim željam in zmožnostim. Bolnik mora biti seznanjen z naravo bolezni in možnimi zapleti, ker bo tako boljše in uspešnejše sodeloval v procesu zdravljenju. Ena izmed ovir pri zdravljenju EoE je pomanjkanje nein vazivnega markerja bolezni – vsak domnevno uspešen terapevtski ukrep je potrebno preveriti s histološko sliko, ki mora prikazati zmanjšanje števila eozinofilcev na pod 5 na PVP. Simptomi namreč slabo korelirajo z aktivnostjo vnetja v požiralniku (z izjemo striktur).

Zaviralci protonske črpalke

Zaradi že omenjenega sekundarnega, protivnetnega delovanja, postajajo ZPČ zdravilo izbora za bolnike z EoE. V prejšnjih priporočilih so bili ZPČ del diagnostičnega algoritma; v primeru izboljšanja histološke slike smo govorili o t.i. na ZPČ-odzivni ezofagealni eozinofiliji. Ta termin je sedaj opuščen (6). Po različnih študijah do 50 % bolnikov z EoE dobro odgovori na zdravljenje z ZPČ. Tej skupini bolnikov se priporoča trajno jemanje ZPČ. Ta skupina zdravil je poceni in ima odličen varnostni profil.

Podatkov o dolgoročnem zdravljenju bolnikov z EoE še ni na voljo, zato se priporoča klinično in po potrebi endoskopsko ter histološko spremljanje. Možno je namreč, da pri dolgotrajnem zdravljenju ZPČ postopoma izgubijo učinek (6).

Omenili smo že možnost prekrivanja oziroma soobstoja EoE in GERB-a, kar je še dodaten argument za uvedbo ZPČ. Nekateri bolniki navkljub histološki remisiji EoE, ki je bila dosežena z glukokortikoidi ali dieti, še vedno potrebujejo ZPČ zaradi simptomov GERB-a (6).

Glukokortikoidi

Druga skupina zdravil so glukokortikoidi. Specialnega zdravila, registriranega za EoE zaenkrat ni na trgu, zato si pomagamo z »off-label« uporabo nekaterih uveljavljenih zdravil:

- flutikazon propionat 440 mcg enkrat ali dvakrat dnevno, najvišji dnevni odmerek je lahko 1760 mcg
- budezonid 1 do 2 mg dnevno: suspenzijo mora posebaj pripraviti lekarna, zdravilo je načeloma močnejše od flutikazona
- ciklezonid 160 mcg enkrat ali dvakrat dnevno

Našteta zdravila, ki so v obliki nosnih sprejev ali inhalatorjev, si pacient vbrizga v usta in pogoltne s slino, po tem vsaj 30 minute ne sme uživati hrane ali tekočine. Zdravljenje predvidoma traja dva meseca. V primeru poslabšanja stanja moramo posumiti na

kandida ezofagitis, ki se ga uspešno zdravi s flukonazolom. Glivična okužba se pojavi pri okoli 10 % bolnikov zdravljenih s topičnimi glukokortikoidi.

V bližnji prihodnosti bo v Sloveniji zelo verjetno registriran prvi pripravek glukokortikoida za zdravljenje EoE – budezonid v 1 mg odmerku (Jorveza), ki se ga jemlje dvakrat dnevno od 6 do 12 tednov.

V hujših primerih EoE, kjer ni odziva na topične glukokortikoide, pride v poštev sistemsko zdravljenje z metilprednizolonom. Odmerek je od 1 do 2 mg na kilogram telesne teže dnevno, največ 60 mg, po 4 tednih dozo postopoma znižujemo do ukinitve. Sistemsko zdravljenje se v zadnjem času odsvetuje in se postopoma opušča (predvsem pri otrocih).

Po dosegu histološke remisije bolezni (število eozinofilcev pod 5 na PVP) je zelo pogosto potrebno vzdrževalno zdravljenje. V primeru prekinitve terapije se pri 15 do 90 % bolnikov bolezen povrne. V tem primeru se priporoča ponovna uvedba topičnih glukokortikoidov, katerih odmerek se po dosegu histološke remisije znižuje do tiste vrednosti, pri kateri so bolniki asimptomatski. Če pacient zdravljenje dobro prenaša, lahko ostanemu tudi pri višjih odmerkih. V poštev pride tudi terapija z ZPČ, če je bolnik še ni imel in z izločevalna dieta šestih skupin živil.

Izločevalna dieta

V teoriji je najučinkovitejši princip zdravljenja EoE izogibanje sprožilcu. Pri nekaterih bolnikih včasih anamneza nakaže možnega povzročitelja: »Težave sem opazil na morju, ko sem užival veliko morske hrane.« Zelo pogosto pa jasnega sprožilca ne ugotovimo. V tem primeru poskusimo iz prehrane izločiti 6 skupin živil za vsaj 6 tednov:

- mleko in mlečne izdelke
- jajca
- žita (predvsem tista, ki vsebujejo gluten)
- sojo
- oreške (orehi, arašidi, lešniki, mandlji, pistacija, idr.)
- morskno hrano (ribe, mehkužci)

V praksi je izločitev vseh naštetih skupin živil za bolnike precej obremenjujoča in jo težko dosledno izvajajo. Španska študija predlaga »step-up 2-4-6 algorithm«, ki naj bi bil hiter in učinkovit (9). V prvem koraku se iz diete izloči mleko ter žita, ki vsebujejo gluten. Po 6 do 8 tednih se ponovi endoskopski pregled zgornjih prebavil z biopsijami za oceno eozinofilije. V primeru izboljšanja, smo povzročitelja že identificirali. Po njihovi študiji je bilo mleko sprožilec EoE v 53 %, žita z glutenom v 20 %, obe živili hkrati pa v 23 % primerov. V primeru vztrajanja eozinofilije na prvi kontroli se iz diete dodatno izločijo še jajca in soja ter nazadnje vseh 6 skupin. Po potrebi (predvsem na željo bolnika) se v dieto lahko nazaj uvajajo posamezne skupine živil z endoskopskim testiranjem čez 6 do 8 tednov. Priporočljiva je vključitev dietetika.

Dilatacija striktur

Simptomatske strikture v sklopu EoE lahko varno in učinkovito razrešimo z endoskopsko dilatacijo. Uporabljajo se dilatacijski baloni ali pa tehnika bužiranja, ki je predvsem učinkovita pri dolgih stenozah. Ciljen premer požiralnika je okoli 15 mm, v primeru vztrajanja simptomatike pa tudi več. Priporočeno povečanje premera je za 3 mm pri enem posegu, pogosto je potrebnih več dilatacij. Možni zapleti so prsna bolečina, krvavitev in perforacija. Slednja je veljala za pogostejši zaplet pri EoE, kot pri strikturah druge etiologije (od 5 do 7 %). Ena izmed razlag za ta fenomen je, da vnetje pri EoE zajema poleg epitelijske sluznice tudi globlje sloje požiralnika - celo mišično plast (muscularis propria). Novejša študija s tega področja pa ravnoprotno navaja celo nižjo stopnjo tveganja za ta zaplet (okoli 1–2 %) (10).

Druge možnosti zdravljenja in prihodnost

Na področju zdravljenja EoE so bila testirana številna zdravila, ki so se izkazala za neučinkovita oziroma so še v eksperimentalni fazi: antagonist prostaglandinskega D2 receptorja, antihistaminiki, montelukast, mepolizumab, reslizumab, dupilumab (zaviralec Th2),

anti-IgE monoklonsko protitelo, anti-TNF terapija, oralna imunoterapija in purinski analogi (ti naj bi sicer imeli vlogo pri zdravljenju EoE, vendar so potrebne dodatne študije). V prihodnosti bomo zaradi naraščanja incidence EoE zelo verjetno imeli na razpolago več učinkovitih in varnih zdravil. Obstaja tudi manjša podskupina bolnikov z EoE, ki se ne odzivajo na nobenega od znanih terapevtskih ukrepov. Ti bolniki predstavljajo velik klinični izziv dodatno izpostavljajo potrebo po novih zdravilih.

Za konec ne smemo pozabiti na ukrepe, ki jih morajo poznati vsi bolniki z EoE. Priporočila se izvajanje postopkov za zmanjševanje GERB. Svetuje se več manjših obrokov hrane, ki jo je potrebno dobro narezati, prežvečiti in pogoltniti s požirkom tekočine ali dodatkom masla, kar zmanjša možnost za zagozditev bolusa hrane v požiralniku.

ZAKLJUČEK

- Eozinofilni ezofagitis je kronična, imunska pogojena vnetna bolezen požiralnika.
- Sprožilci vnetja so pogosto alergeni v hrani.
- Bolezen prizadene otroke in odrasle predvsem moškega spola.
- Tipične težave pri odraslih so: disfagija, zagozditev hrane v požiralniku in simptomi GERB-a ter netipična prsna bolečina, ki se ne izboljša po antacidih.
- Za histološko sliko so značilni eozinofilci, katerih število presega 15 na polje pri veliki povečavi, razvije se lahko tudi tipična endoskopska slika.
- Zdravljenje vključuje ZPČ, topične glukokortikoide in izločitev ene ali več od šestih skupin živil
- Možen zaplet je nastanek simptomatskih striktur požiralnika, ki jih lahko varno in uspešno razrešimo z endoskopskimi dilatacijo.

Literatura

1. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterology Journal* 2017; 5:335–58.
2. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 679.
3. Ruffner MA, Kennedy K, Cianferoni A. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis: recent advances and their clinical implications, *Expert Review of Clinical Immunology*. *Expert Rev Clin Immunol* 2018; 3: 1–13.
4. Jensen ET, Kuhl JT, Martin LJ, Rothenberg ME, Dellon ES. Prenatal, intrapartum, and postnatal factors are associated with pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 214–22.
5. Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, Spergel JM. Eosinophilic Esophagitis Is a Late Manifestation of the Allergic March. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 1528–33.
6. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology* 2018; 155: 1022–33.
7. Odiase E, Schwartz A, Souza RF, Martin J, Konda V, Spechler SJ. New Eosinophilic Esophagitis Concepts Call for Change in Proton Pump Inhibitor Management Before Diagnostic Endoscopy. *Gastroenterology* 2018; 154: 1217–21.
8. Hirano I, Moy N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut* 2013; 62: 489–495.
9. Molina-Infante J, Cordero PG, Frances SG, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: the 2-4-6 study. *DDW* 2017.
10. Moawad FJ, Cheatham JG, DeZee KJ. Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 713.