

# Povezanost atopijskog fenotipa i kliničko-endoskopskih obilježja pedijatrijskog eozinofilnog ezofagitisa

---

**Vuković, Vlasta**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:013295>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-04**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Vlasta Vuković**

**Povezanost atopijskog fenotipa i kliničko-endoskopskih obilježja  
pedijatrijskog eozinofilnog ezofagitisa**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju i Klinici za otorinolaringologiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice pod vodstvom prof. dr. sc. Tomislava Baudoina i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## **POPIS KRATICA**

**AGA** – engl. *American Gastroenterological Association*

**CAPN14** – kalpain 14 (engl. *Calpain 14*)

**EGD** - ezofagogastroduodenoskopija

**EoE** – eozinofilni ezofagitis (engl. *eosinophilic esophagitis*)

**eos** – eozinofili

**EREFs** – engl. *Endoscopic Reference Score*

**FFED** – engl. *Four-Food Elimination Diet*

**GERB** – gastroezofagealna refluksna bolest

**GVHD** – *Graft-versus-host disease*

**GWAS** – engl. *genome-wide association studies*

**IgE** – imunoglobulin E

**IL** – interleukin

**NK** – engl. *natural killer*

**PEES** – engl. *Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score*

**SAD** – Sjedinjene Američke Države

**SAM** – engl. *severe dermatitis, multiple allergies, and metabolic wasting*

**SFED** – engl. *Six-Food Elimination Diet*

**SNP** – polimorfizam jednog nukleotida (engl. *single nucleotide polymorphism*)

**TFED** – engl. *Two-Food Elimination Diet*

**TGF- $\beta$**  – engl. *transforming growth factor- $\beta$*

**Th** – engl. *T helper*

**TSLP** – timusni stromalni limfoprotein (engl. *thymic stromal lymphoprotein*)

**VVP** – veliko vidno polje (engl. *hpf – high power field*)

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Povijesni pregled i epidemiologija eozinofilnog ezofagitisa .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Etiologija i patofiziologija .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2.1. Molekularna patogeneza.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2.2. Alergijska upalna zbivanja .....</b>	<b>2</b>
<b>1.2.3. Genetski i okolišni čimbenici .....</b>	<b>3</b>
<b>1.3. Klinička prezentacija .....</b>	<b>4</b>
<b>1.4. Dijagnostika i diferencijalna dijagnoza .....</b>	<b>5</b>
<b>1.4.1. Endoskopska slika .....</b>	<b>7</b>
<b>1.4.2. Bioptičko uzorkovanje .....</b>	<b>8</b>
<b>1.5. Liječenje i prognoza .....</b>	<b>9</b>
<b>2. HIPOTEZA.....</b>	<b>11</b>
<b>3. CILJEVI RADA .....</b>	<b>12</b>
<b>4. ISPITANICI I METODE.....</b>	<b>13</b>
<b>5. REZULTATI .....</b>	<b>14</b>
<b>6. RASPRAVA.....</b>	<b>20</b>
<b>7. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>22</b>
<b>8. ZAHVALE.....</b>	<b>23</b>
<b>9. LITERATURA.....</b>	<b>24</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>31</b>

# SAŽETAK

## POVEZANOST ATOPIJSKOG FENOTIPA I KLINIČKO-ENDOSKOPSKIH OBILJEŽJA PEDIJATRIJSKOG EOZINOFILNOG EZOFAGITISA

Vlasta Vuković

Eozinofilni ezofagitis (EoE) kronična je bolest posredovana imuno/antigenim patofiziološkim mehanizmima, karakterizirana predominantno eozinofilnom upalom sluznice jednjaka. Ekspozicija određenim nutritivnim i/ili inhalacijskim alergenima, kao najčešći okidač EoE, potiče citokinsku aktivaciju eozinofila. Privlačenjem drugih upalnih stanica u sluznicu jednjaka, narušava se barijera što je vidljivo u endoskopskim i histološkim nalazima. Klinički se manifestira spektrom simptoma, u djece najčešće kao bol u truhu, zatim disfagija, impakcija bolusa hrane i odinofagija. Svjedočimo porastu incidencije i prevalencije EoE zadnjih desetak godina, stoga je evidencija 15-godišnjeg iskustva jednog centra značajna za nastavak praćenja ove poligenske bolesti čije pravodobno liječenje prevenira kronično remodeliranje sluznice i nastanak ezofagealne fibroze. Cilj ovog rada bio je ispitati pojavnost, klinički fenotip i endoskopska obilježja u skupini djece s EoE liječene na Klinici za pedijatriju KBC Sestre milosrdnice, u periodu od 1. siječnja 2009. do 1. siječnja 2024. godine. Podaci su prikupljeni iz digitalne arhive službene bolničke dokumentacije.

U istraživanje je uključeno 36 ispitanika životne dobi 5-17 godina (prosječno 12,78 godina). EoE se klinički najčešće manifestirao bolovima u truhu, ukupno 19 (53%) ispitanika. Disfagija (30%), odinofagija (8%) i impakcija bolusa hrane (25%) zabilježeni su isključivo kod dječaka. Od pridruženih atopijskih obilježja, najčešće se javljao alergijski rinitis (30%), zatim astma (25%) i atopijski dermatitis (17%). Kod 72% ispitanika utvrđena je nutritivna, kod 44% inhalacijska senzitivizacija. Prilikom postavljanja dijagnoze, važan je histološki nalaz koji opisuje broj eozinofila u uzorku bioptata sluznice jednjaka (upalna infiltracija) te je najveći broj ispitanika (33%) bilježio mikroskopski evaluirano 20-30 eozinofila u VVP (velikom vidnom polju). Prema endoskopskom bodovniku za EoE, EREFS (*engl. Endoscopic Reference Score*), najčešće validirane bile su EREFS 2 promjene sluznice jednjaka (33%), zatim podjednako zastupljene EREFS 1 i 3 (22%), a EREFS 4 u manje od 3% bolesnika. Ključan dio istraživanja bio je podijeliti ispitanike u dvije skupine, prema prisutnosti atopije, i usporediti težinu bolesti ovisno o pripadnosti ispitanika pojedinoj skupini. Opisan je teži stupanj promjena prema EREFS bodovniku u ispitanika s prisutnom atopijom te je veća zastupljenost disfagičnih tegoba u toj skupini ispitanika. Ovi rezultati naglašavaju činjenicu da je kod bolesnika s atopijom koji javljaju simptome disfunkcije jednjaka važno sumnjati na EoE i očekivati lokalno uznapredovalu upalu.

*Ključne riječi: atopija; biopsija; endoskopija; eozinofilni ezofagitis; pedijatrija*

## SUMMARY

### ASSOCIATION BETWEEN ATOPIC PHENOTYPE AND CLINICAL-ENDOSCOPIC FEATURES OF PEDIATRIC EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS

Vlasta Vuković

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic disease mediated by immune/antigenic pathophysiological mechanisms, characterized predominantly by eosinophilic inflammation of the esophageal mucosa. Exposure to certain nutritional and/or inhaled allergens stimulates cytokine activation of eosinophils. By attracting other inflammatory cells to the esophageal mucosa, the barrier is disrupted, which is evident in endoscopic and histological findings. Clinically, in children it manifests most commonly as abdominal pain, followed by dysphagia, food bolus impaction, and odynophagia. We have witnessed an increase in prevalence of EoE over the past decade, which makes the documentation of 15 years of experience at a single center significant for the ongoing monitoring of this polygenic disease, whose timely treatment prevents chronic mucosal remodeling and the development of esophageal fibrosis. The aim of this study was to examine the occurrence, clinical phenotype, and endoscopic features in a group of children with EoE treated in the Pediatrics Clinic at Sisters of Charity University Hospital from January 1, 2009, to January 1, 2024. Data were collected from the digital archive of official hospital documentation.

The study included 36 participants aged 5 to 17 years (average age 12.78 years). EoE clinically manifested as abdominal pain in 19 (53%) patients. Dysphagia (30%), odynophagia (8%), and food bolus impaction (25%) were recorded exclusively in boys. Among associated atopic features, allergic rhinitis was most common (30%), followed by asthma (25%) and atopic dermatitis (17%). Nutritional sensitization was identified in 72% of patients, inhalational in 44%. For diagnosis, the histological finding describing the number of eosinophils in a biopsy sample of the esophageal mucosa (inflammatory infiltration) is crucial, with the highest number of patients (33%) having 20-30 eosinophils per high power field (HPF). According to the EoE endoscopic scoring system, EREFS (Endoscopic Reference Score), the most commonly validated changes in were EREFS 2 (33%), followed by EREFS 1 and 3 (22%), and EREFS 4 in less than 3% of patients. A key part of the study was dividing patients into two groups based on the presence of atopy and comparing the severity of the disease depending on group membership. A more severe degree of changes, according to the EREFS score, was described in patients with atopy, also with a higher prevalence of dysphagic symptoms. These results emphasize the fact that in patients with atopy who report symptoms of esophageal dysfunction, it is important to suspect EoE and expect locally advanced inflammation.

*Key words: atopy; biopsy; endoscopy; eosinophilic esophagitis; pediatrics*

# 1. UVOD

## 1.1. Povijesni pregled i epidemiologija eozinofilnog ezofagitisa

Eozinofilni ezofagitis (EoE) kronična je imunološki posredovana progresivna bolest karakterizirana prisutnošću predominantno eozinofilnih upalnih promjena u jednjaku i dobnu uvjetovanim simptomima u kliničkoj slici (1). Prvi zapisi o ovoj bolesti prikazuju EoE kao inačicu eozinofilnog gastroenteritisa, a 1981. prvi put se radiološki opisuju promjene u jednjaku kao strikture infiltrativne prirode (2,3). Godine 1993. Attwood i suradnici definiraju EoE kao zaseban kliničko-patološki entitet (4). Broj opisanih slučajeva u literaturi i u svakodnevnoj kliničkoj praksi počinje rasti, a takav trend nastavlja se i danas te postaje vodećim uzrokom disfagije u djece i mladih (5). Prema Američkom gastroenterološkom udruženju (AGA), EoE pogađa otprilike 1 na svakih 2000 ljudi (6). Češće se dijagnosticira kod bijele rase, poglavito kod muškaraca, s vrškom pojavnosti između 20. i 40. godine (7). U djece, skupna incidencija EoE je 6,6 slučajeva/100 000 svake godine, dok je ukupna prevalencija 34 slučaja/100 000 djece, a varira od 2,3/100 000 u Danskoj do 90,7/100 000 u Ohiju. Na temelju broja biopsija, u sklopu endoskopskih pretraga obavljenih u studijskim centrima tijekom vremena, čini se da stopa incidencije EoE uistinu raste brže od podizanja svijesti, nadzora i otkrivanja u zajednici, a procijenjena prevalencija mnogo je veća u zapadnim nego u azijskim zemljama, iako su razlozi za ovakav trend nepoznati (8,9).

## 1.2. Etiologija i patofiziologija

Višestruki patogenetski čimbenici doprinose nastanku i biološkom tijeku eozinofilnog ezofagitisa. Kao i kod većine drugih imunološki posredovanih kroničnih bolesti, radi se o nepotpuno razjašnjenjnoj multifaktorijalnoj etiologiji s kompleksnim međuodnosom endogenih (imunološki odgovor i (epi)genetsko nasljeđe) i egzogenih (susret s nutritivnim i/ili aeroalergenima) čimbenika (10). Ipak, kao najčešći okidač EoE navodi se ekspozicija određenom alergenu, a okolišni uvjeti imaju dominantan utjecaj na razvoj bolesti pa se tako primjećuje veća incidencija u ljetnim mjesecima, vezana uz klimatske zone, koja ovisi i o sezonskim peludnim kalendarima (10,11).

### 1.2.1. Molekularna patogeneza

Intenzivnim istraživanjem poligeneske etiologije ove bolesti, rezultati jasno ukazuju na specifičnost ezofagealnog transkriptoma koji karakterizira EoE i odvaja ga od gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB-a) kao poseban entitet. Studije koje su istraživale široku gensku povezanost (*engl. genome-wide association studies – GWAS*) definirale su vezu između genetskog polimorfizma jednog nukleotida (*engl. single-nucleotide polymorphism – SNP*) i prevalencije bolesti, ukazujući na ulogu



polimorfizama gena za timusni stromalni limfopoetin (*engl. thymic stromal lymphopoietin – TSLP*) i gena za kalpain-14 (CAPN14) u razvoju EoE (12,13). TSLP je citokin kojeg prilikom izlaganja alergenima izlučuju epitelne stanice jednjaka. Kodiran je na 5q22 lokusu i inducira Th2 obrazac imunosne reakcije. CAPN14 je unutarstanična proteaza, kodirana na 2p33 lokusu, s bitnom ulogom u staničnom ciklusu i održavanju citoskeleta te će upravo polimorfizmi za CAPN14 potencirati povećanje propusnosti epitela jednjaka, odnosno njegove zaštitne barijere. Bitna patogenetska točka je Th2 obrazac imunosne reakcije kojeg dodatno potiče TSLP, a karakteriziran je aktivnošću interleukina 4, 5 i 13 (IL-4, IL-5, IL-13). IL-13 stoga ima povećanu ekspresiju u bolesnika s EoE, a regulator je regije u kojoj je smješten gen CAPN14, dok IL-5 neposredno potiče proizvodnju eozinofila. Konačno, eozinofili otpuštaju upalne medijatore, remodeliraju ezofagealnu sluznicu i mijenjaju joj strukturu sluzi. (14)

### **1.2.2. Alergijska upalna zbivanja**

Sluznica jednjaka građena je kao višeslojni neorožnjeni pločasti epitel te prisutnost eozinofila i njihovo nakupljanje u sluznici predstavlja patološki nalaz.

Th2 limfociti, osim što proizvode navedene interleukine, aktiviraju i prirodno ubilačke (NK) stanice, mastocite i bazofile. Kaskada koju pokreće ovaj imunosni obrazac potiče otpuštanje kemokina eotaksina-3 koji privlači eozinofile u jednjak, njihovu sekundarnu migraciju, djelujući kao pozitivna povratna sprega. Slijedi odlaganje kolagena i remodeliranje ezofagealne sluznice koja je istovremeno narušenog kontinuiteta zbog djelovanja CAPN14 na adhezijske molekule (15). Takva sluznica je vulnerabilna i dodatno izložena antigenima alergena, a kroničnim komplikacijama bolesti doprinose TGF- $\beta$  i periostin. Prepoznato je da TGF- $\beta$  u određenim uvjetima izaziva kontrakciju glatke muskulature jednjaka, dok periostin stimulira ekspresiju TSLP i potpomaže ulazak eozinofila u tkivo. Direktno je aktiviran putem IL-13 (poput CAPN14 i eotaksina) i promovira eozinofilnu adhezivnost što bitno utječe na alergijska upalna zbivanja (14). Eozinofili transmigriraju kroz stijenke krvnih žila u tkivo sluznice jednjaka i u njihovim se granulama pojačano stvaraju i nakupljaju proteini (glavni bazični protein, neurotoksin, eozinofilni kationski protein, eozinofilna peroksidaza) (16). Svaki od aktivnih proteina u granulama ima specifičnu ulogu u patogenezi oštećenja ezofagealne sluznice. Glavni bazični protein perpetuira disrupciju epitelijalne barijere, dok eozinofilni neurotoksin aktivira dendritičke stanice koje promoviraju Th2 imunosni odgovor, čiji citokini povratno potiču tkivne eozinofile na aktivaciju. Eozinofilni kationski protein i eozinofilna peroksidaza utječu na permeabilnost membrane i nespecifična stanična oštećenja (17,18).

Histološki se ovakav patogenetski slijed prezentira proširenjem međustaničnih prostora ezofagealnog epitela u kojem je istaknuta eozinofilna infiltracija uz hiperplaziju bazalnih stanica i mikroapscese. Na

tkivu se makroskopski, ovisno o stupnju bolesti, verificiraju fiksni prstenovi, eksudat, brazde, edem i strikture. (14,19)

U kliničku prezentaciju atopijskog fenotipa spadaju alergijski rinitis, astma i atopijski dermatitis. IgE posredovan alergijski upalni obrazac očituje se senzitivacijom na širok spektar nutritivnih i inhalacijskih alergena, dostupan dijagnostičkim metodama evaluacije. Uz opisana alergijska upalna zbivanja na molekularnoj razini, kliničke manifestacije atopije i podaci o senzitivaciji doprinose kumulativnom riziku za nastanak EoE pa on postaje dio tzv. "alergijskog marša" kojeg definiraju Capucilli i sur. (5).

### 1.2.3. Genetski i okolišni čimbenici

EoE se dokazano ne nasljeđuje prema Mendelovim načelima nasljeđivanja, nego je riječ o multifaktorijalnoj bolesti u kojoj mutacije pojedinih genskih lokusa zajedno s okolišnim čimbenicima povećavaju rizik od razvoja kliničke slike i njenih težih oblika. Višestruko češća pojavnost u muške djece kao i veći omjer rizika za pojavu bolesti među braćom podupire genetsku etiologiju, kao i podatak o potvrđenom 31 neovisnom genskom lokusu, s 543 genetske varijante, povezanom s EoE. (20). EoE je rijetka bolest, no učestalo se javlja s drugim atopijskim i sistemskim bolestima.

Zajednička pojavnost s alergijskim bolestima potvrđena je velikim brojem istraživanja te je poznato da oko 70% bolesnika s EoE ima pozitivnu anamnezu kliničke slike atopije i/ili alergijske senzitivacije.

Zabilježena je povezanost EoE sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva kao što su Marfanov sindrom, Ehlers-Danlosov sindrom i Loeys-Dietzov sindrom. Abonia i sur. prikazali su kohortu od 42 bolesnika s istovremeno prisutnom patologijom vezivnog tkiva i dijagnozom EoE. Dokazan je osam puta povećan rizik od nastanka EoE u bolesnika sa sistemskom bolešću vezivnog tkiva (14,21). Kako je prethodno spomenuto, EoE je povezan s povećanom ekspresijom IL-13 što dovodi do smanjenja aktivnosti gena FLG koji kodira filagrin, regulator epitelne barijere. FLG genski lokus ujedno je čvrsto povezan s razvojem atopijskog dermatitisa, ali i drugih alergijskih bolesti. Gubitak funkcije navedenog gena pridonosi povećanoj incidenciji EoE kod atopijskih i neatopijskih bolesnika. Dokazana je i povezanost EoE s drugim sindromima (PTEN hamartoma sindrom, hiper-IgE i SAM sindrom) i autoimunim bolestima među kojima je Hashimotov tireoiditis, reumatoidni artritis, celijakija i multipla skleroza (14).

Različiti čimbenici iz okoliša u prenatalnom razdoblju, tijekom trudnoće i nakon poroda dovode se u vezu s EoE. Porod dovršen carskim rezom i uporaba antibiotika tijekom dojenačkog razdoblja usmjeravaju imunosnu reakciju prema Th2 obrascu, povezanom s većom sklonošću za razvoj EoE, a ujedno povećavaju rizik za nastanak atopijskih bolesti i upalnih bolesti crijeva (22). Važna uloga crijevne mikrobiote dokazana je u alergijskim bolestima i intenzivno se istražuje uloga disbioze

sluznice jednjaka u nastanku i biološkom tijeku EoE. Usporedbom mikrobioma bolesnika s EoE i zdravih pojedinaca, Benitez i sur. zabilježili su povećanu koncentraciju *Proteobacteriae* u bolesnika s aktivnim EoE, dok je kod zdravih ispitanika povećana razina *Streptococcus* (23). Opisuje se i povezanost EoE s infekcijom bakterijom *Helicobacter pylori* čija se incidencija značajno smanjuje, dok incidencija EoE recipročno raste. Direktna povezanost zaštitne funkcije bakterijske infekcije dokazana je na životinjskim modelima, a može se objasniti polarizacijom imunosnog odgovora. *H. pylori* potiče Th1 i Th17 stanične imunosne odgovore, dok njihova odsutnost daje prednost imunskom obrascu Th2 koji pogoduje razvoju EoE (24).

Patogenetski relevantna uloga alergena iz hrane dokazana je visokom učinkovitošću eliminacijskih dijeta, čije pravilno provođenje dovodi do regresije ezofagealne eozinofilije i njenih simptoma. U odnosu na zdravu populaciju, bolesnici s IgE-posredovanom alergijom na hranu 9 puta brže razvijaju EoE, a najčešći alergeni u djece su mlijeko, pšenica i jaja (5). Intranazalno izlaganje aeroalergenima tijekom peludne sezone dokazano povećava broj eozinofila u jednjaku (25). Za razliku od jednjaka, kod kojeg je prisutnost eozinofila u sluznici automatski patološki nalaz, nazalna sluznica bolesnika s alergijskim rinitisom obiluje eozinofilima i upalnim medijatorima. Gutanje nosnog sekreta doprinosi pogoršanju EoE pa su na taj način česti recidivi bolesti zabilježeni tijekom visokih koncentracija peludi trave i ambrozije u zraku (26,27).

### **1.3. Klinička prezentacija**

EoE se javlja u svim dobnim skupinama, a razvoj kliničkih simptoma varira ovisno o stupnju progresije bolesti iz upalne u fibrostenotičku fazu. Dok su kod odraslih pacijenata kliničke manifestacije prema učestalosti: otežano gutanje, impakcija bolusa hrane, žgaravica, regurgitacija i bol u prsima, u djece su one manje specifične i ovisne o dobi. Laboratorijski nalazi i fizikalni pregled su neupadljivi, a simptomi koji krovno definiraju kliničku sliku ovise o sposobnosti pojedinca da opiše simptome ezofagealne disfunkcije (28). Dojenčad se prezentira poteškoćama prilikom hranjenja u vidu odbijanja, zagrcavanja i kašnjenja s uvođenjem krutih obroka što rezultira zaostajanjem u rastu i razvoju (29). Rijetko prije navršenih 6 mjeseci, javlja se intermitentno povraćanje nevezano uz obroke (30). Za razliku od djece, pothranjenost je kao klinička manifestacija rijetka u odraslih zbog mogućnosti prilagodbe prehrane ovisno o tegobama. Neka od adaptivnih ponašanja uključuju učestalo pijenje tekućine uz obroke, usitnjavanje zalogaja, produljeno žvakanje i vrijeme konzumacije obroka (31). Nakon dojenačke dobi, česta manifestacija postaje mučnina uz epigastrične bolove, a djeca starija od 11 godina navode simptome sve sličnije onima u odrasloj dobi, poglavito disfagiju i impakciju bolusa hrane (29). Teža klinička slika i izraženiji simptomi impakcije bolusa hrane zabilježeni su upravo kod djece s atopijskim fenotipom i potvrđenom senzitivizacijom na nutritivne i inhalacijske alergene (32).

EoE se definira kao kliničko-patološki entitet u kojem patološki dio podrazumijeva histološki nalaz eozinofilne infiltracije ezofagealne sluznice uz promjenu strukture sluzi, posljedičnu fibrozu jednjaka i suženje njegova lumena kao kronične komplikacije bolesti, rjeđe zabilježene u pedijatrijskoj populaciji. Kako je u mnogim okolnostima moguća pojava prolazne eozinofilije, kronicitet tegoba značajan je element za diferencijalnu dijagnozu (28).

#### 1.4. Dijagnostika i diferencijalna dijagnoza

Kriteriji za dijagnozu EoE temeljeni na sustavnom pregledu literature i ažuriranim stručnim mišljenjima uključuju:

- a) produljeno trajanje simptoma disfunkcije jednjaka
- b) upalu posredovanu eozinofilima, ograničenu na proksimalni i srednji jednjak, u kojoj je mikroskopski potvrđena prisutnost  $\geq 15$  eozinofila po velikom vidnom polju (eos/VVP) ili  $>60$  eos/mm<sup>2</sup>
- c) isključenje diferencijalnih dijagnoza drugih uzroka disfunkcije i/ili eozinofilije jednjaka (28,33,34).

Eozinofilija jednjaka temelj je diferencijalne dijagnostike ove bolesti, stoga je, uz kliničku evaluaciju, isključenje sekundarnih uzroka eozinofilije ključno kod postavljanja dijagnoze. Kod EoE, ona je ograničena isključivo na jednjak, bez prateće infiltracije u tkivu želuca i/ili dvanaesnika (35,36). Viša razina eozinofila u jednjaku zabilježena je kod bolesnika koji uz EoE imaju pozitivnu anamnezu na alergijske bolesti, a čak polovica bolesnika s EoE ima u krvi prisutnu perifernu eozinofiliju (19). Iako oralno uneseni alergeni kod bolesnika s EoE mogu izazvati reakciju i u drugim dijelovima probavnog sustava, takav patogenetski slijed iznimno rijetko dovodi do eozinofilne infiltracije izvan ograničenja ezofagealne sluznice (37). Tegobe se u pedijatrijskoj populaciji boduju prema *Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score* ljestvici (PEESSv2.0) i koreliraju s histološkim nalazom. U mnogim slučajevima one ne opisuju jasan anatomske uzrok dismotiliteta jednjaka, već se etiopatogeneza objašnjava upravo infiltracijom sluznice upalnim stanicama čiji produkti uzrokuju složene međustanične interakcije (38,39).

Osim spomenutog važnog isključivanja eozinofilnog gastroenteritisa kao diferencijalne dijagnoze, izazov u dijagnostici predstavlja GERB zbog svojih kliničkih, manometrijskih i histopatoloških sličnosti s EoE. Kao dva različita entiteta, GERB i EoE mogu biti istovremeno prisutni u istog bolesnika uz nedostatak dijagnostičkog zlatnog standarda za dijagnozu GERB-a (19,36,39). EoE je češće prisutan kod dječaka i češće uključuje impakciju bolusa hrane i disfagiju, posebice u starije djece, dok je nalaz pH-metrije najčešće uredan. Nasuprot tome, kod GERB-a se češće opisuje osjećaj žgaravice uz abdominalnu bol i regurgitaciju bez impakcije te je podjednak u oba spola. Osim toga, za

GERB je specifičan niži pH i nizak broj eozinofila u bioptatu ezofagealne sluznice lokaliziran isključivo u donjem dijelu jednjaka, dok je kod EoE cijeli jednjak difuzno infiltriran (19,37,39). Iako se radi o dva odvojena entiteta, kronični refraktorni GERB može doprinijeti razvoju EoE svojim refleksnim mehanizmom kojim oštećuje sluznicu, povećava joj permeabilnost i izaziva lokalni imunološki odgovor (30,39).

Lokalni i sistemski uzroci eozinofilije u jednjaku patogenetski su velikog raspona (Tablica 1) te je prosječno dijagnostičko kašnjenje 3-6 godina u djece i odraslih (7,28). Kod adolescenata s EoE u praksi se pogrešno postavlja sumnja na poremećaj u jedenju zbog simptoma tjeskobe povezane s unosom hrane, povraćanja i averzije prema obrocima (30).

Aktualne dijagnostičko-terapijske smjernice zahtijevaju ponavljane endoskopije s biopsijama čije će karakteristike biti opisane u sljedećim odlomcima. Radi se o invazivnim metodama koje su trenutno jedine dokazano relevantne za pravilno praćenje tijeka bolesti. Istražuju se manje invazivne metode (nedostupne u Hrvatskoj) koje bi se potencijalno uvodile u širu upotrebu, a poželjno bi bilo zamijeniti ih pouzdanim i neinvazivnim biomarkerom kojim bi se elegantnije pratio terapijski odgovor. Najnovije studije prikazuju obećavajuće rezultate s progenitorom eozinofila u praćenju aktivnosti EoE kod bolesnika na dijetoterapiji (14,28). Od minimalno invazivnih procedura, *String test* i *Cytosponge* (kojima se dobiva citološki obrisak jednjaka) pokazuju adekvatnu korelaciju s histološkim nalazom i razlikuju aktivnu fazu bolesti od remisije (40,41).

**Tablica 1.** Diferencijalna dijagnoza (stanja povezana s eozinofilijom jednjaka); preuzeto i prilagođeno prema (14).

<b>Eozinofilni ezofagitis</b>
<b>Eozinofilni gastritis, gastroenteritis ili kolitis povezan sa zahvaćanjem jednjaka</b>
<b>Gastroezofagealna refluksna bolest</b>
<b>Ahalazija i ostali poremećaji motiliteta jednjaka</b>
<b>Hipereozinofilni sindrom</b>
<b>Crohnova bolest sa zahvaćanjem jednjaka</b>
<b>Infekcije (gljivična, virusna)</b>
<b>Bolesti vezivnog tkiva</b>
<b>Sindromi hiperaktivnosti</b>
<b>Autoimunosne bolesti i vaskulitisi</b>
<b>Dermatološke bolesti sa zahvaćanjem jednjaka (pemfigus)</b>
<b>Hipersenzitivne reakcije na lijekove</b>
<b>"Pill" – ezofagitis</b>
<b>Bolest presatka protiv domaćina (GVHD)</b>

### 1.4.1. Endoskopska slika

Ezofagogastroduodenoskopija (EGD) s biopsijom jednjaka nužna je u dijagnozi i praćenju terapijskog odgovora EoE. Upalne promjene na sluznici jednjaka, koje se uočavaju prilikom pretrage, uključuju eksudat (bijele mrlje, plakovi), brazde (odraz akutne upale) i edem (smanjeno vidljiv vaskularni crtež, blijeda sluznica). Sluznica može biti vulnerabilna prilikom prolaska endoskopa, opisana kao 'krep papir' jednjak i podložna laceracijama. Uz upalne promjene, u prilog kronicitetu javljaju se, posljedično fibrozi, strikture i fiksni prstenovi (traheizacija) (42). Kako bi se standardizirala procjena težine endoskopskog nalaza, Hirano i sur. validirali su bodovnik endoskopskih pretraga za EoE – *Endoscopic Reference Score* (EREFS). Ovaj referentni sustav bodovanja (Tablica 2) ocjenjuje stupanj edema (0-2), traheizacije (0-3), eksudata (0-2), brazdi (0-2) i striktura (0-1) i ukazuje na činjenicu da ne postoji patognomoničan endoskopski nalaz, a svaka od promjena može se javiti samostalno ili u kombinaciji s drugim promjenama (43). Makroskopska slika dobno je uvjetovana te kod djece dominiraju upalne promjene u vidu edema, eksudata i plitkih brazdi, a fibrozne strikture i traheizacija češći su kod odraslih bolesnika (44). Udio urednih makroskopskih nalaza u EoE značajno je smanjen nakon uvođenja EREFS-a, a negativna prediktivna vrijednost veća je kod starijih bolesnika pa EREFS 0 pouzdanije isključuje EoE u djece starije od 10 godina (28,45). Za pojavu endoskopskih značajki nužan je i podatak o duljem trajanju simptoma pa negativan nalaz može predstavljati i rani stadij bolesti (31,45). EREFS sustav ima dobru reproducibilnost, podudarnost među endoskopičarima i visok stupanj točnosti značajan za praćenje bolesnika nakon ordinirane terapije. Direktna podudarnost s histološkom slikom i klinički aktivnom bolešću i dalje nije jasno dokazana te se ne može upotrebljavati za definiciju remisije bolesti. Stoga su biopsija i histološka potvrda nužni kod svih znakova uočenih endoskopijom. Uzorkovanje je preporučeno u područjima abnormalnosti, a svakako značajno i kod urednih makroskopskih nalaza EGD opisanih češće kod mlađe djece s nespecifičnim bolovima u truhu kraćeg trajanja, a rjeđe kod već zabilježene disfagije i impakcije bolusa hrane (14).

**Tablica 2.** Endoskopski bodovnik za EoE; preuzeto i prilagođeno prema (43).

<b>E</b>	Edem	0 – vidljiv vaskularni crtež	1 – smanjen vaskularni crtež	2 – bez vaskularnog crteža	
<b>R</b>	Prstenovi	0 – bez prstenova	1 – blago naznačeni (grebeni)	2 – umjereni prstenovi	3 – prstenovi ometaju prolaz endoskopa
<b>E</b>	Eksudat	0 – bez bijelih plakova	1 – plakovi zahvaćaju <10% površine jednjaka	2 – plakovi zahvaćaju >10% površine jednjaka	
<b>F</b>	Brazde	0 – bez brazdi	1 – umjerene plitke brazde	2 – duboke brazde	
<b>S</b>	Striktura	0 – bez striktura	1 – prisutne strikture		

#### 1.4.2. Bioptičko uzorkovanje

Povećan broj eozinofila u epitelu jednjaka, sluznici koja je tipično bez eozinofila, histološki je znak EoE (28). Potrebno je verificirati najmanje 15 eozinofila po velikom vidnom polju u bioptatu proksimalnog i srednjeg jednjaka te ovakav nalaz ima 100%-tnu osjetljivost i 96%-tnu specifičnost (46). Osim eozinofila, patognomoničnih za ovu dijagnozu, u sluznici se nalaze i druge vrste upalnih stanica uključene u Th2 stanični odgovor, poglavito limfociti, mastociti i bazofili (47). Eozinofili mogu formirati i nakupine u obliku mikroapscesa, a strukturne promjene sluznice uključuju i hiperplaziju bazalnog sloja, proširenje međustaničnih prostora, diskeratotične epitelne stanice i kronično fibrozu lamine proprije (48).

U sklopu endoskopske evaluacije, potrebno je forceps-kliještima uzeti najmanje 6 bioptata iz različitih segmenata jednjaka. Upalne promjene sluznice često su nasumično i mrljasto lokalizirane pa veći broj uzoraka pridonosi dijagnostičkoj osjetljivosti, a nastoji se prikupiti ih s mjesta najizraženijih endoskopskih promjena. Prema protokolu, uzorci se uzimaju u distalnom dijelu, 2-4 cm iznad ezofago-gastričnog spoja, zatim na srednjem i proksimalnom dijelu jednjaka (14). Ovakav obrazac uzorkovanja značajan je kod kliničke sumnje na EoE s naizgled urednim lumenom jednjaka, a rutinski se sugeriraju i biopsije želuca i dvanaesnika u svrhu isključivanja eozinofilnog gastroenteritisa. Potrebno je dosljedno slijediti protokol uzimanja bioptata prilikom izvođenja kontrolnih EGD-a u sklopu praćenja bolesnika nakon uvedene terapije (49,50).

## 1.5. Liječenje i prognoza

Tri su osnovna pristupa liječenju EoE, farmakoterapija, dijetoterapija i dilatacija jednjaka kod kroničnih komplikacija bolesti (51). Ovisno o kliničkom tijeku, ponekad je potrebno kombinirati više modaliteta liječenja, a temeljni terapijski cilj je kontrola simptoma, eozinofilije i upalnih zbivanja odgovornih za ireverzibilnu remodelaciju jednjaka. Stoga je intervencija u pedijatrijskoj populaciji, uz dovoljno rano postavljanje dijagnoze, od iznimnog značaja te je dokazana veza između trajanja bolesti i objektivne širine jednjaka. Nепреpoznat i neliječen EoE tijekom 15-ak godina rezultirat će smanjenjem ezofagealnog lumena na manje od 10mm, dok s pravovremenim liječenjem u 5-godišnjem okviru lumen većinom ostaje širi od 17mm (52). Upalne i fibrozne komponente EoE uzrokovane su toksičnim djelovanjem eozinofilne degranulacije, a samo u manjeg broja bolesnika terapijskim se postupcima eozinofili u potpunosti eliminiraju iz jednjaka pa je realan klinički cilj postizanje histološkog nalaza u kojem se nalazi manje od 15 eozinofila/VVP (14). Dokazano je da ovako nizak mikroskopski evaluiran broj eozinofila ima direktan učinak na dugoročni terapijski cilj, odnosno na prevenciju stvaranja striktura (53). Izazov kod potvrde remisije ove bolesti predstavlja činjenica da klinička slika ne korelira nužno s endoskopsko-histološkim nalazom, a za samo praćenje bolesti potrebni su opetovani invazivni dijagnostički postupci.

Kontrolu simptoma lakše je postići dok dominira upalna faza bolesti, češća u pedijatrijskoj populaciji, s boljim odgovorom na farmakološku terapiju. Primjena inhibitora protonske pumpe (IPP) dokazano dovodi do kliničke i histološke remisije u dijela bolesnika. Konkretno, prema meta-analizi koja je uključivala više od 600 ispitanika unutar 33 revidirane studije, pokazao se 50%-tni stupanj histološke remisije i 60%-tni povoljan klinički odgovor na terapiju IPP-om. Učinkovitija remisija postignuta je s dvostrukim dozama IPP-a te kod bolesnika s patološkom pH-metrijom i dokumentiranim GERB-om (54,55). Po prekidu terapije IPP-om, simptomi i eozinofilija jednjaka tipično se vraćaju za 3 do 6 mjeseci, dok dugotrajna terapija kod bolesnika sa zabilježenim adekvatnim odgovorom može održavati remisiju uz još otvoreno pitanje doze lijeka i duljine trajanja terapije. Pristupa se održavanju terapije IPP-om u najnižoj dozi koja kontrolira subjektivne tegobe bolesnika (14).

Primjena topičkih glukokortikoida u indukciji i održavanju remisije EoE pokazala se učinkovitom s napomenom na razlike u postotcima remisije ovisnima o vrsti lijeka, (flutikazon/budesonid), dozama i trajanju terapije te načinu aplikacije. Stupanj histološke remisije izravno korelira s kontaktom lijeka i sluznice (14). Dellon i sur. usporedili su učinkovitost orodisperzibilnih tableta i inhalacija budesonida pri čemu je stupanj remisije kod orodisperzibilne tablete postignut u 64% ispitanika, a kod inhalacijske terapije takav je učinak zabilježen u 27% ispitanika (56). Bolesnici uvedeni u remisiju topičkim glukokortikoidom održavaju terapijske ciljeve dugotrajnom primjenom niže doze lijeka što je opisano u studiji na pedijatrijskoj populaciji gdje se navedeno liječenje usporedilo s placebo grupom u kojoj niti jedan ispitanik nije ostao u remisiji (57).



Isključivanje nutritivnih antigena učinkovita je terapijska opcija u indukciji i održavanju kliničke i histopatološke remisije. Uz farmakoterapiju spada u prvu liniju liječenja, a podrazumijeva tri temeljne strategije dijetoterapije; u obliku elementarne, empirijske i ciljane eliminacijske dijetete (58).

Elementarna dijeta postiže najveću stopu histološke remisije bolesti, čak 90,8% u djece i odraslih, a zasniva se na ukidanju intaktnih proteina iz prehrane kao potencijalnih antigena okidača imunološkog odgovora uz korištenje potpuno hidroliziranih monomernih enteralnih pripravaka (28). Danas se koristi kao posljednja terapijska opcija (nakon farmakoterapije i eliminacijske dijetete) zbog slabe adherencije, visoke cijene i izazova koje nosi potpuno ustezanje od konzumacije uobičajene hrane.

Eliminacijske dijetete, kao temeljni nutritivni principi u dijetoterapiji EoE, podijeljene su u eliminacijsku dijetu šest namirnica (engl. *Six-Food Elimination Diet*, SFED) te eliminaciju četiri ili dviju namirnica (engl. *Four-Food Elimination Diet*, FFED; *Two Food Elimination Diet*, TFED) (14). Stroga eliminacija provodi se 8 tjedana nakon čega se biopsijom potvrđuje histološka remisija. Postupno se uvode nove namirnice uz provjere histološkog odgovora, odnosno izlaganje pacijenta učestalim endoskopijama. Sve više se prakticira tzv. *step-up* pristup, odnosno inicijalno eliminiranje dvaju najčešćih prehrambenih okidača (kravlje mlijeko i gluten) i postupno uvođenje novih restrikcija u prehrani, ukoliko je odgovor na inicijalnu dijetu nedostatan (14,59).

Kod djece s dokazanim strikturama, čija prevalencija raste s dobi i kašnjenjem u postavljanju dijagnoze, te perzistentnim simptomima disfagije unatoč liječenju, uputno je razmotriti endoskopsku dilataciju kao terapijsku opciju (60). Uz nju je potrebno nastaviti liječenje farmakoterapijom ili dijetoterapijom kako bi se smanjila potreba za naknadnim dilatacijama jer sam zahvat nema utjecaja na upalni proces u jednjaku (61). Prema dosadašnjim istraživanjima, 75% odraslih bolesnika reduciranog lumena jednjaka bilježi poboljšanje simptoma disfagije nakon provedene dilatacije uz varijabilno trajanje kliničkog efekta (34).

## **2. HIPOTEZA**

Kliničke manifestacije atopijske bolesti (alergijski rinitis, atopijski dermatitis, astma) i utvrđena senzitivizacija na nutritivne i/ili inhalacijske alergene povezani su s težinom kliničke slike te endoskopskim i patohistološkim nalazom EoE u pedijatrijskoj populaciji.

### **3. CILJEVI RADA**

Ovim radom prikazani su demografski, kliničko-endoskopski i patohistološki podatci bolesnika kojima je dijagnosticiran i liječen EoE na Odjelu za gastroenterologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu.

Ciljevi istraživanja su:

1. Ispitati pojavnost eozinofilnog ezofagitisa na Odjelu za gastroenterologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu.
2. Prikupiti podatke o demografskim obilježjima djece s novootkrivenim EoE.
3. Ispitati učestalost pojedinih obilježja atopijskog fenotipa i vrste senzitivizacije u skupini djece s EoE.
4. Usporediti kliničku sliku, endoskopski i patohistološki nalaz u bolesnika s novootkrivenim EoE koji imaju pozitivnu anamnezu na atopijske bolesti i onih koji, uz dijagnozu EoE, nemaju prisutnu atopiju.

## 4. ISPITANICI I METODE

Provedeno je retrospektivno presječno istraživanje na Odjelu za gastroenterologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu. Prema ustroju istraživanje je kvalitativno, a prema intervenciji i obradi podataka riječ je o istraživanju deskriptivnog tipa.

U ovo retrospektivno presječno istraživanje bilo je uključeno 36 ispitanika životne dobi od 5 do 17 godina hospitaliziranih pod dijagnozom EoE u razdoblju od siječnja 2009. do siječnja 2024. godine.

Podaci o svim ispitanicima prikupljeni su iz digitalne arhive službene bolničke medicinske dokumentacije. Kreirana je baza podataka za uspoređivanje demografskih i kliničkih podataka te endoskopskih i patohistoloških nalaza pacijenata s EoE.

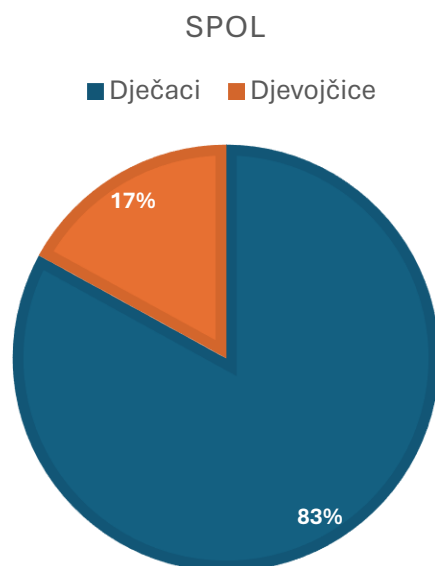
Demografski podaci uključivali su spol i dob bolesnika prilikom dijagnoze EoE, a klinički su podaci uključivali simptome i znakove bolesti kao što su: bol u trbuhu, disfagija, odinofagija i impakcija bolusa hrane. Atopijski fenotip evidentiran je kao anamnestički zabilježen alergijski rinitis, atopijski dermatitis i astma uz prikupljene podatke o dokazanoj nutritivnoj i/ili inhalacijskoj senzitivizaciji na pojedine alergene. Endoskopska obilježja bolesti, validirana endoskopskim bodovnikom za EoE (EREFS), unesena su u tablicu prema dodijeljenim kategorijama. Kategorizirani su i histološki podatci o broju eozinofila/VVP po principu: 1. stupanj infiltracije sluznice = 15-20 eos/VVP; 2. stupanj = 20-30 eos/VVP; 3. stupanj = 30-60 eos/VVP; 4. stupanj = >60 eos/VVP. Navedeni podaci statistički su obrađeni deskriptivno i prema podatku o ne/prisutnosti atopije.

Prikupljeni podaci uneseni su u Microsoft Excel program za tablični prikaz. Statistička obrada podataka odrađena je korištenjem programa jamovi 2.3.28 za Windows operativni sustav, a podaci su prikazani tablično i grafički. Kvantitativni podaci prikazani su aritmetičkom sredinom, kategoričke varijable opisane su apsolutnim brojevima i postocima, a razlike u varijablama ispitivane su pomoću  $\chi^2$  testa. Rezultati su interpretirani na razini statističke značajnosti  $P < 0,05$ . Grafička obrada podataka napravljena je pomoću Microsoft Excel programa.

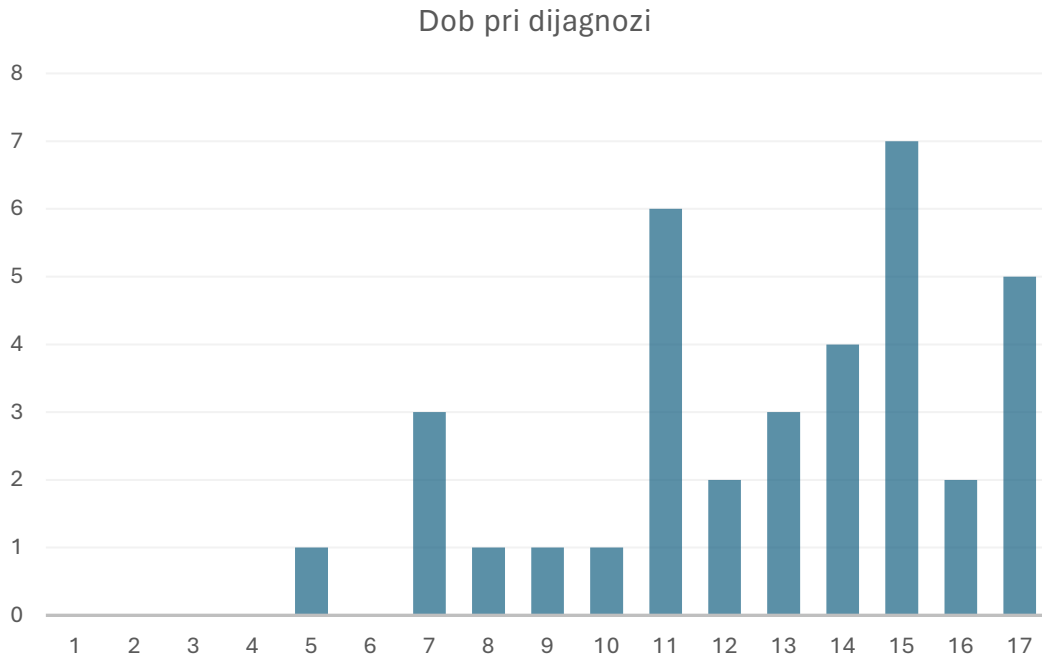
## 5. REZULTATI

U ovom istraživanju promatrali smo ukupno 36 ispitanika s potvrđenom dijagnozom eozinofilnog ezofagitisa u razdoblju od siječnja 2009. do siječnja 2024. godine, od čega su većina pacijenata bili dječaci (N=30; 83,33%), a samo manjina bile su djevojčice (N=6; 16,67%) što prikazuje Slika 1.

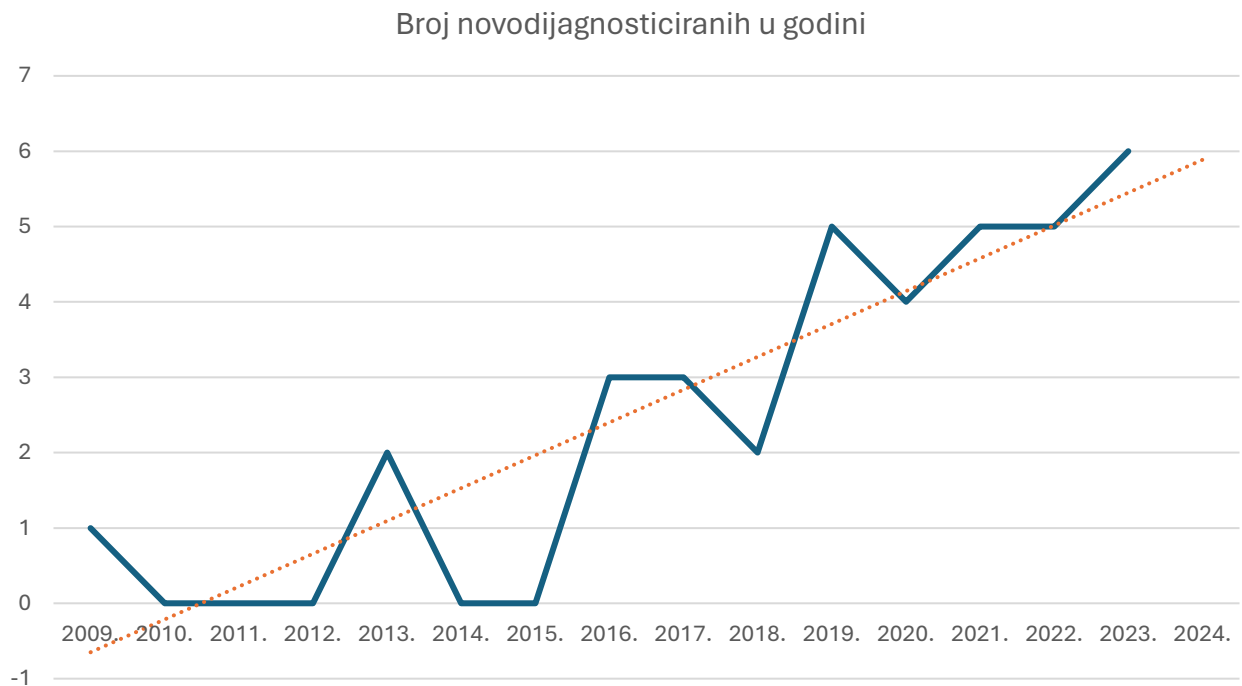
Od ukupnog broja djece, njih 28 (77,78%) imalo je atopijska obilježja u vidu potvrđene nutritivne i/ili inhalacijske senzitivacije i/ili kliničkih manifestacija (alergijski rinitis, astma, atopijski dermatitis). Životna dob djece bila je u rasponu od 5 do 17 godina (prosječno 12,78 godina) čiju raspodjelu prikazuje Slika 2. Dijagnoza eozinofilnog ezofagitisa u 2009. godini na Klinici je postavljena kod samo jednog djeteta, nakon čega se tek 2013. godine javljaju 2 nova slučaja. U periodu od 2016. do 2019. godine, novodijagnosticirana su 2 do 3 djeteta godišnje da bi se nakon toga incidencija čak udvostručila na 5-6 novooboljelih na godišnjoj razini što prikazuje Slika 3.



**Slika 1.** Udio djevojčica i dječaka oboljelih od EoE



**Slika 2.** Raspodjela pacijenata prema dobi pri dijagnozi



**Slika 3.** Broj novodijagnosticiranih pacijenata u pojedinoj godini

Tablica 3. prikazuje udio djece s utvrđenom određenom kliničkom manifestacijom atopije i potvrđenom nutritivnom i/ili inhalacijskom senzitivizacijom. Iz prikaza je vidljivo da je kod najvećeg broja djece bila potvrđena nutritivna senzitivizacija (N=26; 72,22%), dok je inhalacijska bila potvrđena

kod njih 16-ero (44,44%). Klinički je kod djece s EoE najviše bio zastupljen alergijski rinitis (N=11; 30,56%). Astma je također bila zabilježena kod većeg broja (N=9; 25%) djece s utvrđenom atopijom, dok je manje ispitanika imalo atopijski dermatitis (N=6; 16,67%). 3 dječaka imala su istovremeno astmu i alergijski rinitis, a 3 dječaka istovremeno atopijski dermatitis i alergijski rinitis. Jedan dječak imao je sva tri klinička obilježja atopijskog fenotipa.

**Tablica 3.** Broj i postotak djece prema vrsti atopije i senzitivizaciji na nutritivne/inhalacijske alergene

	N	%
<b>Alergijski rinitis</b>	11/36	30,56
<b>Astma</b>	9/36	25,00
<b>Atopijski dermatitis</b>	6/36	16,67
<b>Nutritivna senzitivizacija</b>	26/36	72,22
<b>Inhalacijska senzitivizacija</b>	16/36	44,44

Tablica 4. prikazuje udio djece s određenim kliničkim obilježjima eozinofilnog ezofagitisa prema najzastupljenijim tegobama, uz usporedbu učestalosti istih kod potvrdnog atopijskog fenotipa. Postotci u stupcima 3 i 4 prikazuju udio djece s atopijom, odnosno bez atopije, unutar skupine djece s pojedinim kliničkim obilježjem bolesti. EoE se klinički najčešće manifestirao bolovima u trbuhu, ukupno kod 19 (52,78%) bolesnika, od kojih je 13 (68,42%) imalo kliničke znakove alergije i/ili senzitivizaciju na alergene. Disfagija, odinofagija i impakcija bolusa hrane zabilježeni su isključivo kod dječaka. Sva tri entiteta češće su bila zastupljena kod ispitanika s utvrđenom atopijom. Od ukupnog broja ispitanika s disfagijom (N=11; 30,56%), kod njih 9 (81,82%) zabilježen je atopijski fenotip. Još je veći bio udio ispitanika s atopijom (88,89%) među onima s manifestnom impakcijom bolusa hrane (N=9;25%). Svi ispitanici s odinofagijom (N=3; 8,33%) imali su utvrđenu senzitivizaciju i/ili kliničke značajke alergijske bolesti. Nismo dokazali statistički značajnu razliku u pojedinim kliničkim obilježjima eozinofilnog ezofagitisa (bol u trbuhu (p=0,153), disfagija (p=0,699), impakcija bolusa hrane (p=0,355), odinofagija (p=0,334)) između djece s i bez kliničke atopije i/ili utvrđene nutritivne/inhalacijske senzitivizacije.

**Tablica 4.** Broj (%) djece prema kliničkom fenotipu u ukupnom uzorku i u odnosu na prisutnost atopije

<b>Simptomi</b>	<b>Ukupno (n=36)</b>	<b>Atopija DA (n=28)</b>	<b>Atopija NE (n=8)</b>	<b>p*</b>
<b>Bol u trbuhu</b>	19 (52,78)	13/19 (68,42)	6/19 (31,58)	0,153
<b>Disfagija</b>	11 (30,56)	9/11 (81,82)	2/11 (18,18)	0,699
<b>Impakcija bolusa hrane</b>	9 (25,00)	8/9 (88,89)	1/9 (11,11)	0,355
<b>Odinofagija</b>	3 (8,33)	3/3 (100)	0/3 (0)	0,334

\* $\chi^2$  test

U Tablici 5 prikazan je kategoriziran broj eozinofila u VVP mikroskopski verificiran iz bioptata sluznice jednjaka te broj ispitanika svrstanih u navedene kategorije prema nalazu biopsije. Postotci u stupcima 3 i 4 prikazuju udio djece s atopijom, odnosno bez atopije, unutar skupine djece određene kategorije prema histološkom nalazu. U bioptatu sluznice jednjaka, od ukupno 36 ispitanika, kod njih 7 (19,44%) mikroskopski je verificirano između 15 i 20 eozinofila u VVP. Kod 12 ispitanika (33,33%) zabilježeno je 20 do 30 eozinofila po VVP u bioptatu sluznice jednjaka, a kod 7 (19,44%) ispitanika 30 do 60 eozinofila u VVP. Najveći broj eozinofila, njih više od 60 u VVP bioptata, zabilježio se također kod ukupno 7 (19,44%) ispitanika. Kada uzmemo u obzir utvrđenu senzitivizaciju i/ili kliničku sliku atopije, vidimo da je 6 (85,71%) ispitanika s atopijom imalo 15 do 20 eozinofila u VVP. 8 (66,67%) ispitanika s atopijom svrstano je u 2. kategoriju prema broju eozinofila u VVP (20-30), a u istoj su kategoriji bila 4 (33,33%) ispitanika bez utvrđene atopije. Od 7-ero ispitanika s brojem eozinofila od 30 do 60, njih čak 6 (85,71%) imalo je kliničku sliku atopije i/ili utvrđenu senzitivizaciju. 5-ero (71,43%) djece s atopijom imalo je verificiran broj eozinofila veći od 60, dok se kod njih 2 (28,57%) bez atopije zabilježio isti takav nalaz bioptata jednjaka.

Prema Tablici 6, nismo dokazali statistički značajnu razliku u kategorijama broja eozinofila u bioptatima sluznice jednjaka ( $p=0,713$ ) između djece s i bez kliničke atopije i/ili utvrđene nutritivne/inhalacijske senzitivizacije.



**Tablica 5.** Broj (%) djece s kategoriziranim brojem eozinofila u VVP bioptata jednjaka u ukupnom uzorku i u odnosu na prisutnost atopije pri postavljanju dijagnoze

<b>N (eos u VVP)</b>	<b>Ukupno (n=36)</b>	<b>Atopija DA (n=28)</b>	<b>Atopija NE (n=8)</b>
<b>1 (15-20)</b>	7 (19,44)	6/7 (85,71)	1/7 (14,28)
<b>2 (20-30)</b>	12 (33,33)	8/12 (66,67)	4/12 (33,33)
<b>3 (30-60)</b>	7 (19,44)	6/7 (85,71)	1/7 (14,28)
<b>4 (&gt;60)</b>	7 (19,44)	5/7 (71,43)	2/7 (28,57)

**Tablica 6.**  $\chi^2$  test

	<b>Value</b>	<b>df</b>	<b>p</b>
$\chi^2$	1,37	3	0,713
<b>N</b>	33		

U Tablici 7. ispitanici su podijeljeni u kategorije prema verificiranom endoskopskom bodovniku za EoE, EREFS. Postotci u stupcima 3 i 4 prikazuju udio djece s atopijom, odnosno bez atopije, unutar skupine djece određene EREFS kategorije. Po stupnjevanju prema bodovniku, ni kod jednog ispitanika nisu zabilježene promjene sluznice jednjaka iznad EREFS 4 kategorije. Kao najblaži oblik, uredna sluznica jednjaka (EREFs 0) verificirala se kod 7 (19,44%) ispitanika. Kod podjednagog broja ispitanika (N=8; 22,22%) verificirale su se endoskopske promjene kategorije EREFs 1 i EREFs 3. Najveći broj ispitanika, njih 12 (33,33%), prema endoskopskom bodovniku bio je svrstan u EREFs 2 kategoriju. Najteže zahvaćena sluznica jednjaka endoskopski je verificirana kod jednog ispitanika (EREFs 4). Uzimajući u obzir prisutnost atopijskog fenotipa i utvrđene senzitivizacije na nutritivne/inhalacijske alergene, vidljivo je da su sva djeca s višim stupnjevima oštećenja ezofagealne sluznice prema endoskopskom bodovniku (EREFs 3 i EREFs 4) ujedno i nosila atopijska obilježja, kao i njih 11 (91,67%) s najčešće verificiranom EREFs 2 kategorijom.

Prema Tablici 8, dokazana je statistički značajna razlika u kategorijama endoskopskog bodovnika za EoE ( $p=0,021$ ) između djece s i bez kliničke atopije i/ili utvrđene nutritivne/inhalacijske senzitivizacije. Analiza rezultata prikazanih u Tablici 6 upućuje na zaključak da je statistička značajnost posljedica značajno viših vrijednosti parametra EREFs u skupini djece s atopijom u usporedbi s ispitanicima bez kliničke atopije ili utvrđene nutritivne i/ili inhalacijske senzitivizacije.

**Tablica 7.** Broj (%) djece u kategoriji prema endoskopskom bodovniku za EoE u ukupnom uzorku i u odnosu na prisutnost atopije

<b>EREFS</b>	<b>Ukupno (n=36)</b>	<b>Atopija DA (n=28)</b>	<b>Atopija NE (n=8)</b>
<b>0</b>	7 (19,44)	5/7 (71,43)	2/7 (28,57)
<b>1</b>	8 (22,22)	3/8 (37,50)	5/8 (62,50)
<b>2</b>	12 (33,33)	11/12 (91,67)	1/12 (8,33)
<b>3</b>	8 (22,22)	8/8 (100)	0/8 (0)
<b>4</b>	1 (2,78)	1/1 (100)	0/1 (0)

**Tablica 8.**  $\chi^2$  test

	<b>Value</b>	<b>df</b>	<b>p</b>
$\chi^2$	11,6	4	0,021
<b>N</b>	36		

## 6. RASPRAVA

Kroz ovo retrospektivno istraživanje analizirali smo povezanost kliničke slike alergijske bolesti i potvrđene nutritivne/inhalacijske senzitivacije na alergene s težinom kliničko-endoskopskih i patohistoloških obilježja EoE u pedijatrijskoj populaciji. Mediijan dobi prilikom postavljanja dijagnoze iznosio je 12,78 godina, uz raspon od 5 do 17 godina, što se podudara s podacima iz literature (62). Dellon i sur. epidemiološkim studijama su upozorili na visok porast incidencije EoE što korelira s podacima koje smo prikupili (8,63). Umjeren porast stope biopsije jednaka zadnjih godina neusporedivo je manji od stope porasta biopsija s dijagnostički značajnom eozinofilijom što ide u prilog stvarnom porastu pojavnosti EoE (28). Omjer prema spolu u našem istraživanju iznosi M:Ž=5:1, a među ispitanicima je veći udio onih s atopijskim obilježjima (77,78%) te se ovi podaci također podudaraju s dosadašnjim istraživanjima (53). Što se tiče pojedinih kliničkih manifestacija alergijske bolesti, kod djece s EoE najčešće su bili zastupljeni alergijski rinitis (30,56%) i astma (25%), zajedno prisutni kod 3 ispitanika i to isključivo u dječaka. Zajednička pojavnost alergijskog rinitisa i atopijskog dermatitisa zabilježena je kod 3 ispitanika, također muškog spola, što je dijelom objašnjivo ograničenom veličinom uzorka i visokim postotkom muške djece s EoE. Metaanaliza González-Cervera i sur. pokazala je da je alergijski rinitis najčešća alergijska bolest u EoE bolesnika neovisno o njihovoj dobi (64). Nutritivna senzitivacija prema našim je podacima češća od senzitivacije na aeroalergene kod djece s EoE što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima (65). Od kliničkih znakova povezanih s EoE, najčešće evidentirana tegoba bila je bol u trbuhu (52,78%), a na temelju drugih do sada provedenih istraživanja možemo zaključiti kako je upravo to najučestaliji simptom EoE u pedijatrijskoj populaciji. U pojedinoj literaturi ovaj nespecifičan simptom bilježi još veću pojavnost u usporedbi s našim istraživanjem s postotcima učestalosti od 70% pa čak do 82% ispitanika (pedijatrijska populacija u Brazilu prema Pinheiro i sur.) (66,67). Vidimo kako su u našem prikazu simptomi disfunkcije jednaka (disfagija, odinofagija i impakcija bolusa hrane) manje zastupljeni u odnosu na nespecifičnu bol u trbuhu što korelira s već opisanim dobno uvjetovanim razlikama kliničke prezentacije EoE. Impakcija bolusa hrane i odinofagija najrjeđe su zabilježeni klinički fenotipovi što odgovara činjenici da se dominantno javljaju kod odraslih pacijenata. Visaggi i sur. usporedili su klinički fenotip EoE pedijatrijske i odrasle populacije i zaključci te studije u skladu su s navedenim rezultatima (7). Histološki nalazi bioptata sluznice jednaka, prikupljeni prilikom EGD, ključni su za konačnu potvrdu dijagnoze EoE. Opisuju mikroskopski verificiran broj eozinofila u VVP koji prema smjernicama treba iznositi >15 eos/VVP te su za potrebe sortiranja prikupljenih podataka u pogodan oblik za statističku analizu ovi podaci podijeljeni u 4 kategorije (14). Jednak broj ispitanika (19,44% u svakoj kategoriji) bio je svrstan u 1., 3., i 4. kategoriju prema težini infiltracije sluznice, a nešto veći broj ispitanika (33,33%) imao je 20-30 eos/VVP zabilježenih ovom pretragom. Najviši evidentiran broj eozinofila u jednom nalazu biopsije iznosio je 100 eos/VVP.

Endoskopska pretraga objektivizirana je validiranim bodovnikom za EoE koji također kategorički dijeli oštećenje ezofagealne sluznice po stupnjevima težine od kojih je u našem istraživanju najveći broj ispitanika spadao u EREFS 2 kategoriju. U pedijatrijskoj populaciji nedostaje faktor kroniciteta oštećenja i rjeđe se susreću fibrozne promjene i stenoze lumena jednjaka što ide u prilog činjenici da se, u prikupljenoj bazi podataka, nijedan ispitanik nije prezentirao s promjenama lumena iznad EREFS 4 stupnja prema bodovniku. Cilj je bio utvrditi povezanost atopije s kliničko-endoskopskim obilježjima ove bolesti pa su tako svi podaci sortirani u dvije skupine – skupinu djece s prisutnom kliničkom slikom alergijske bolesti i/ili pozitivnom senzitivizacijom na nutritivne/inhalacijske alergene i drugu skupinu bez prisutnih navedenih značajki atopije. Statističkom obradom podataka o kliničkim simptomima ispitanika, podijeljenih prema prisutnosti atopije, nismo dokazali statistički značajnu razliku između navedene dvije skupine, no simptomi koji su uključivali isključivo disfunkciju jednjaka (bez boli u truhu koja se smatra nespecifičnom) bili su značajno zastupljeniji u ispitanika s alergijskim tegobama. Od 9 ispitanika kod kojih se javljala impakcija bolusa hrane, čak 8 ih spada u skupinu s potvrđenom atopijom, dok je odinofagija zabilježena isključivo kod ispitanika iz te iste skupine. Iz navedenih podataka bi se moglo zaključiti da EoE pokazuje konkretniju lokalnu reakciju sluznice jednjaka i njegovog lumena na eozinofilnu infiltraciju kod pacijenata s utvrđenom atopijom. Histološki nalazi ne prate nužno ovakve disfagične tegobe, odnosno brojnost eozinofila koji infiltriraju sluznicu ne mora biti povezana s reaktivnošću samog epitela jednjaka. To zaključujemo iz statističke analize prikupljenih biopata sluznice, prilikom koje se ne uočava statistički značajna razlika u mikroskopskim nalazima uzoraka jednjaka u odnosu na prisutnu kliničku atopiju i/ili utvrđenu nutritivnu/inhalacijsku senzitivizaciju ( $p=0,713$ ). U literaturi se povećan broj eozinofila u sluznici jednjaka (utvrđen prvom endoskopskom biopsijom u djeteta) povezuje s proporcionalno povećanim omjerom izgleda za disfagiju i impakciju bolusa hrane u odrasloj dobi, posebice kod ispitanika s alergijama na hranu. Konkretno, za svakih 10 eos/VVP, izgledi za disfagiju su povećani za 1,6 puta (68). Analizirali smo endoskopske nalaze ispitanika i rezultati su uneseni u bazu podataka u objektiviziranom prikazu prema validiranom bodovniku EREFS. Metaanaliza Kim i sur. pokazala je da 83% bolesnika s EoE ima barem jednu endoskopsku karakteristiku specifičnu za upalna zbivanja u jednjaku što korelira s našim podacima gdje 80,56% ispitanika ima promjene višeg stupnja od EREFS 0 koji jedini predstavlja uredan nalaz sluznice (69). Promatrajući odvojeno skupine djece s prisutnom, odnosno bez prisutne atopije, uočena je statistički značajna razlika ( $p=0,021$ ) u stupnjevima težine endoskopske slike unutar ove dvije skupine. Naime, skoro uredna sluznica jednjaka (EREFs 1) zastupljenija je kod ispitanika bez atopijskog fenotipa, dok su najviši stupnjevi oštećenja sluznice, evidentirani ovim istraživanjem (EREFs 3 i EREFs 4), zabilježeni isključivo kod ispitanika s prisutnom atopijom u komorbiditetu. Ovakva opažanja idu u prilog usporedbi navedenih kliničkih simptoma, gdje su rezultati ukazali na veću zastupljenost disfagičnih tegoba u bolesnika s EoE i atopijom u komorbiditetu. Lokalno uznapredovao klinički nalaz odgovara endoskopskom prikazu i očito sistemski aktivnom Th2 upalnom odgovoru kojeg nalazimo u alergijskim reakcijama.

## 7. ZAKLJUČCI

Eozinofilni ezofagitis je rijetka bolest koja u zadnjih desetak godina bilježi izrazit porast incidencije i prevalencije te je vodeći uzrok disfagije u djece i mladih. Važno je obratiti pozornost na ovu dijagnozu u pedijatrijskoj populaciji (posebice kod muške djece) gdje se radi primarno o upalnoj komponenti eozinofilne infiltracije sluznice jednjaka s adekvatnim odgovorom na primjenu odgovarajuće terapije. Kronicitet neliječene upale i perzistiranje simptoma disfunkcije jednjaka u odrasloj dobi dovode do remodeliranja sluznice i nastanka fibroze jednjaka. Stoga je potrebno pravodobno prepoznati da se radi o navedenom tipu upale, primjenom prikladnih dijagnostičko-terapijskih postupaka, a evidencija 15-godišnjeg iskustva jednog centra značajna je za nastavak praćenja ove poligenske bolesti.

Kroz ovo istraživanje, analizirani su podaci o pojavnosti, kliničkoj slici, histološkim očitovanjima i endoskopskoj evaluaciji lumena jednjaka bolesnika s EoE. Ključan dio istraživanja bio je podijeliti ispitanike u dvije skupine, prema prisutnosti atopije, i navedene podatke razvrstati ovisno o pripadnosti ispitanika pojedinoj skupini. Na ovaj način usporedili smo težinu bolesti prema podacima o atopijskom fenotipu (alergijski rinitis, astma, atopijski dermatitis) i/ili prisutnoj senzitivizaciji na nutritivne/inhalacijske alergene. Visokim postotkom ispitanika koji su svrstani u skupinu s ustanovljenom atopijom, potvrdili smo alergijsku podlogu EoE opisanu u dosadašnjim istraživanjima. Novitet je utvrđena statistički značajna razlika u težini endoskopskog nalaza jednjaka, gdje je opisan teži stupanj promjena sluznice prema EREFS bodovniku u ispitanika s prisutnom atopijom i češće utvrđenom senzitivizacijom na nutritivne alergene (u odnosu na inhalacijske). Rezultati također ukazuju na veću zastupljenost disfagičnih tegoba u skupini bolesnika s atopijom uz EoE, dok ispitanici bez atopije češće navode bol u truhu kao vodeću tegobu. Lokalno aktivna upala u kliničkom nalazu odgovara endoskopskoj evaluaciji prema EREFS bodovniku. Ostali podaci, bez statistički značajnih elemenata, deskriptivno su opisani.

Ograničavajući čimbenik u istraživanju bio je malen broj ispitanika, uzimajući u obzir obuhvat Klinike i činjenicu da se radi o relativno novoj i rijetkoj bolesti. Potrebna su dodatna istraživanja s većim brojem ispitanika kako bi se detaljnije mogla ustvrditi etiopatogenetska povezanost atopijskih značajki s kliničko-endoskopskim obilježjima EoE u djece.

## **8. ZAHVALE**

Zahvaljujem svom mentoru, prof. dr. sc. Tomislavu Baudoinu na pomoći u realizaciji ovog rada i dr. Peri Hrabaču na edukaciji za primjenu statistike.

Posebno zahvaljujem izv. prof. prim. dr. sc. Orjeni Žaji na svesrdnoj podršci, kako u pripremi rada, tako i u njegovanju interesa i prilici da učim u predivnom kolektivu.

Zahvalna sam svojim roditeljima, Ivi i Ladi, te sestrama, Nadani i Jolandi, čija me podrška i ljubav formirala kao osobu i buduću liječnicu.

Sljedeća zahvala na potpori svih ovih godina ide ostatku moje obitelji, svim mojim prijateljima s fakulteta i s akademije koji se mojim uspjesima raduju kao da su njihovi.

I za kraj, zahvalila bih se umjetničkim voditeljima, Ivi Jarić Bremec i Joži Haluzi, i kolegama sa zbora i orkestra što su omogućili da mi glazba ostane oslonac i suputnik.

## 9. LITERATURA

1. Bhesania N, Selvakumar PKC, Patel S. Eosinophilic esophagitis: A review of the pediatric population and consideration of upcoming therapies. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022 Mar;37(3):420–7. doi: 10.1111/jgh.15706
2. Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology*. 1978 Jun;74(6):1298–301.
3. Picus D, Frank PH. Eosinophilic esophagitis. *AJR Am J Roentgenol*. 1981 May;136(5):1001–3. doi: 10.2214/ajr.136.5.1001
4. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci*. 1993 Jan;38(1):109–16. doi: 10.1007/BF01296781
5. Capucilli P, Hill DA. Allergic Comorbidity in Eosinophilic Esophagitis: Mechanistic Relevance and Clinical Implications. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019 Aug;57(1):111–27. doi: 10.1007/s12016-019-08733-0
6. Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT, Aceves SS, Greenhawt M, Spergel JM, et al. Technical review on the management of eosinophilic esophagitis: a report from the AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2020 May;124(5):424–40. doi: 10.1016/j.anai.2020.03.021
7. Visaggi P, Savarino E, Sciume G, Chio TD, Bronzini F, Tolone S, et al. Eosinophilic esophagitis: clinical, endoscopic, histologic and therapeutic differences and similarities between children and adults. *Ther Adv Gastroenterol*. 2021;14. doi: 10.1177/1756284820980860
8. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018 Jan;154(2):319–32. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.067
9. Alkhowaiter S. Eosinophilic esophagitis. *Saudi Med J*. 2023 Jul;44(7):640–6. doi: 10.15537/smj.2023.44.7.20220812
10. Kinoshita Y, Oouchi S, Fujisawa T. Eosinophilic gastrointestinal diseases - Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol*. 2019 Oct;68(4):420–9. doi: 10.1016/j.alit.2019.03.003
11. Jensen ET, Dellon ES. Environmental factors and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jul;142(1):32–40. doi: 10.1016/j.jaci.2018.04.015

12. Rothenberg ME, Spergel JM, Sherrill JD, Annaiah K, Martin LJ, Cianferoni A, et al. Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis. *Nat Genet.* 2010 Apr;42(4):289–91. doi: 10.1038/ng.547
13. Kottyan LC, Davis BP, Sherrill JD, Liu K, Rochman M, Kaufman K, et al. Genome-wide association analysis of eosinophilic esophagitis provides insight into the tissue specificity of this allergic disease. *Nat Genet.* 2014 Aug;46(8):895–900. doi: 10.1038/ng.3033
14. Milićević M, Markoš P, Vranešić Bender D, Aličić D, Banić M, Barišić N, i sur. Kliničke smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika s eozinofilnim ezofagitisom. *Liječnički Vjesnik* 2022;144(1):15-31. Hrvatski. doi: 10.26800/LV-144-1-2-2
15. Kanikowska A, Hryhorowicz S, Rychter AM, Kucharski MA, Zawada A, Iwanik K, et al. Immunogenetic, Molecular and Microbiotic Determinants of Eosinophilic Esophagitis and Clinical Practice-A New Perspective of an Old Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 7;22(19):10830. doi: 10.3390/ijms221910830
16. Subbarao G, Rosenman MB, Ohnuki L, Georgelas A, Davis M, Fitzgerald JF, et al. Exploring potential noninvasive biomarkers in eosinophilic esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Dec;53(6):651–8. doi: 10.1097/MPG.0b013e318228cee6
17. Yang D, Chen Q, Su SB, Zhang P, Kurosaka K, Caspi RR, et al. Eosinophil-derived neurotoxin acts as an alarmin to activate the TLR2-MyD88 signal pathway in dendritic cells and enhances Th2 immune responses. *J Exp Med.* 2008 Jan 21;205(1):79–90. doi: 10.1084/jem.20062027
18. Bystrom J, Amin K, Bishop-Bailey D. Analysing the eosinophil cationic protein - a clue to the function of the eosinophil granulocyte. *Respir Res.* 2011 Dec;12(1):10. doi: 10.1186/1465-9921-12-10
19. Surdea-Blaga T, Popovici E, Fadgyas Stănculete M, Dumitrascu DL, Scarpignato C. Eosinophilic Esophagitis: Diagnosis and Current Management. *J Gastrointest Liver Dis JGLD.* 2020 Mar 13;29(1):85–97. doi: 10.15403/jgld-768
20. Kottyan LC, Parameswaran S, Weirauch MT, Rothenberg ME, Martin LJ. The genetic etiology of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jan;145(1):9–15. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.013
21. Abonia JP, Wen T, Stucke EM, Grotjan T, Griffith MS, Kemme KA, et al. 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



22. 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 Jan;141(1):214–22. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.018
23. Benitez AJ, Hoffmann C, Muir AB, Dods KK, Spergel JM, Bushman FD, et al. Inflammation-associated microbiota in pediatric eosinophilic esophagitis. *Microbiome*. 2015;3:23. doi: 10.1186/s40168-015-0085-6
24. Dowling PJ, Neuhaus H, Polk BI. The Role of the Environment in Eosinophilic Esophagitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019 Dec;57(3):330–9. doi: 10.1007/s12016-018-8697-9
25. Aceves SS. Food and aeroallergens in eosinophilic esophagitis: role of the allergist in patient management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014 Jul;30(4):391–5. doi: 10.1097/MOG.0000000000000088
26. Atkins D. Aeroallergens in Eosinophilic Esophagitis: Significant Triggers or Noise in the System? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Jan;64(1):1–2. doi: 10.1097/MPG.0000000000001268
27. Fahey L, Robinson G, Weinberger K, Giambrone AE, Solomon AB. Correlation Between Aeroallergen Levels and New Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis in New York City. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Jan;64(1):22–5. doi: 10.1097/MPG.0000000000001245
28. Žaja O, Čović V, Crnković Ćuk M, Perše B. Eozinofilni ezofagitis – što smo do danas naučili? *Liječnički Vjesnik* 2022;144(1):104-14. Hrvatski. doi: 10.26800/LV-144-sup11-16
29. Muñoz-Mendoza D, Chapa-Rodríguez A, Bahna SL. Eosinophilic Esophagitis Clinical Manifestations and Differential Diagnosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Aug;55(1):7–18. doi: 10.1007/s12016-017-8663-y
30. De Matteis A, Pagliaro G, Corleto VD, Pacchiarotti C, Di Giulio E, Villa MP, et al. Eosinophilic Esophagitis in Children: Clinical Findings and Diagnostic Approach. *Curr Pediatr Rev*. 2020;16(3):206–14. doi: 10.2174/1573396315666191004110549
31. Hirano I, Furuta GT. Approaches and Challenges to Management of Pediatric and Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020 Mar;158(4):840–51. doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.052
32. Markowitz JE, Clayton SB. Eosinophilic Esophagitis in Children and Adults. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2018 Jan;28(1):59–75. doi: 10.1016/j.giec.2017.07.004

33. Hirano I, Chan ES, Rank MA, Sharaf RN, Stollman NH, Stukus DR, 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 Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2020 May;124(5):416–23. doi: 10.1016/j.anai.2020.03.020
34. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Busmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur Gastroenterol J*. 2017 Apr;5(3):335–58. doi: 10.1177/2050640616689525
35. Gonsalves NP, Aceves SS. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jan;145(1):1–7. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.011
36. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1022-33. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.009
37. Attwood SE. Overview of eosinophilic oesophagitis. *Br J Hosp Med Lond Engl* 2005. 2019 Mar 2;80(3):132–8. doi: 10.12968/hmed.2019.80.3.132
38. Martin LJ, Franciosi JP, Collins MH, Abonia JP, Lee JJ, Hommel KA, et al. Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Scores (PEESS v2.0) identify histologic and molecular correlates of the key clinical features of disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jun;135(6):1519-28. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.004
39. Khan S, Guo X, Liu T, Iqbal M, Jiang K, Zhu L, et al. An Update on Eosinophilic Esophagitis: Etiological Factors, Coexisting Diseases, and Complications. *Digestion*. 2021;102(3):342–56. doi: 10.1159/000508191
40. Katzka DA, Geno DM, Ravi A, Smyrk TC, Lao-Sirieix P, Miremadi A, et al. Accuracy, safety, and tolerability of tissue collection by Cytosponge vs endoscopy for evaluation of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2015 Jan;13(1):77-83. doi: 10.1016/j.cgh.2014.06.026
41. Furuta GT, Kagalwalla AF, Lee JJ, Alumkal P, Maybruck BT, Fillon S, et al. 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
42. Ferreira CT, Goldani HA. Contribution of endoscopy in the management of eosinophilic esophagitis. *World J Gastrointest Endosc*. 2012 Aug 16;4(8):347–55. doi: 10.4253/wjge.v4.i8.347

43. 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
44. Bolton SM, Kagalwalla AF, Wechsler JB. Eosinophilic Esophagitis in Children: Endoscopic Findings at Diagnosis and Post-intervention. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018 Feb 28;20(1):4. doi: 10.1007/s11894-018-0607-z
45. Ahuja N, Weedon J, Schwarz SM, Sklar R, Rabinowitz SS. Applying the Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Scores (EREFS) to Different Aged Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Sep;71(3):328–32. doi: 10.1097/MPG.0000000000002788
46. Mueller S, Neureiter D, Aigner T, Stolte M. Comparison of histological parameters for the diagnosis of eosinophilic oesophagitis versus gastro-oesophageal reflux disease on oesophageal biopsy material. *Histopathology*. 2008 Dec;53(6):676–84. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03187.x
47. Muir AB, Merves J, Liacouras CA. Role of Endoscopy in Diagnosis and Management of Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2016 Jan;26(1):187–200. doi: 10.1016/j.giec.2015.08.006
48. Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014 Jun;43(2):257–68. doi: 10.1016/j.gtc.2014.02.007
49. Kaur S, Rosen JM, Kriegermeier AA, Wechsler JB, Kagalwalla AF, Brown JB. Utility of Gastric and Duodenal Biopsies During Follow-up Endoscopy in Children With Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Oct;65(4):399–403. doi: 10.1097/MPG.0000000000001528
50. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Jan;58(1):107–18. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a80be1
51. Kumar S, Choi S, Gupta SK. Eosinophilic Esophagitis-A Primer for Otolaryngologists. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg*. 2019 Apr 1;145(4):373–80. doi: 10.1001/jamaoto.2018.4177
52. Lipka S, Kumar A, Richter JE. Impact of Diagnostic Delay and Other Risk Factors on Eosinophilic Esophagitis Phenotype and Esophageal Diameter. *J Clin Gastroenterol*. 2016 Feb;50(2):134–40. doi: 10.1097/MCG.0000000000000297

53. Rajan J, Newbury RO, Anilkumar A, Dohil R, Broide DH, Aceves SS. Long-term assessment of esophageal remodeling in patients with pediatric eosinophilic esophagitis treated with topical corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jan;137(1):147-156. doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.045
54. Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2016 Jan;14(1):13-22. doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.041
55. Molina-Infante J, Katzka DA, Gisbert JP. Review article: proton pump inhibitor therapy for suspected eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Jun;37(12):1157-64. doi: 10.1111/apt.12332
56. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, Woodward K, Whitlow AB, Hores JM, et al. Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2012 Aug;143(2):321-324. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.049
57. Andrae DA, Hanna MG, Magid MS, Malerba S, Andrae MH, Bagiella E, et al. Swallowed Fluticasone Propionate Is an Effective Long-Term Maintenance Therapy for Children With Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2016 Aug;111(8):1187-97. doi: 10.1038/ajg.2016.238
58. Chang JW, Haller E, Dellon ES. Dietary Management of Eosinophilic Esophagitis: Man Versus Food or Food Versus Man? *Gastroenterol Clin North Am*. 2021 Mar;50(1):59-75. doi: 10.1016/j.gtc.2020.10.009
59. Lucendo AJ, Molina-Infante J. Treatment of eosinophilic esophagitis with diets. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2020 Jun;66(2):124-35. doi: 10.23736/S1121-421X.19.02634-5
60. Venkatesh RD, Dellon ES. Esophageal Dilation in Eosinophilic Esophagitis: Not Just for Adults Anymore. *Gastroenterology*. 2017 Nov;153(5):1445-7. doi: 10.1053/j.gastro.2017.09.036
61. 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 Jul;46(2):96-105. doi: 10.1111/apt.14123
62. Gómez Torrijos E, Sánchez Miranda P, Donado Palencia P, Castro Jimenez A, Rodriguez Sánchez J, Mendez Díaz Y, et al. Eosinophilic Esophagitis: Demographic, Clinical, Endoscopic, Histologic,

- and Atopic Characteristics of Children and Teenagers in a Region in Central Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(2):104–10. doi: 10.18176/jiaci.0112
63. Dellon ES. Epidemiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014 Jun;43(2):201–18. doi: 10.1016/j.gtc.2014.02.002
64. González-Cervera J, Arias Á, Redondo-González O, Cano-Mollinedo MM, Terreehorst I, Lucendo AJ. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2017 May;118(5):582-90. doi: 10.1016/j.anai.2017.02.006
65. Anderson J, Moonie S, Hogan MB, Scherr R, Allenback G. Eosinophilic esophagitis: comorbidities and atopic disease in Nevada. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 2020 May 15;33(5):105. doi: 10.1093/dote/doz105
66. Zdanowicz K, Kucharska M, Sobaniec-Lotowska ME, Lebensztejn DM, Daniluk U. Eosinophilic Esophagitis in Children in North-Eastern Poland. *J Clin Med*. 2020 Nov 28;9(12):3869. doi: 10.3390/jcm9123869
67. Pinheiro MIC, de Góes Cavalcanti LP, Honório RS, de Alencar Moreno LH, Fortes MC, da Silva CAB. Eosinophilic esophagitis in brazilian pediatric patients. *Clin Med Insights Pediatr*. 2013;7:41–8. doi: 10.4137/CMPed.S12733
68. 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;128(1):132-8. doi: 10.1016/j.jaci.2011.05.006
69. 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 Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2012 Sep;10(9):988-96. doi: 10.1016/j.cgh.2012.04.019

## 10. ŽIVOTOPIS

Vlasta Vuković rođena je 11.01.2000. godine u Splitu. Tijekom osnovnoškolskog obrazovanja upisuje i glazbenu školu "Josip Hatze" u kojoj maturira paralelno po završetku III. gimnazije Split, čime je, uz redovno srednjoškolsko obrazovanje, stekla zvanje glazbenice violinistice, 2018. godine. Iste godine upisuje Medicinski fakultet u Zagrebu i učlanjuje se u Pjevački zbor studenata medicine "*Lege Artis*".

Dobitnica je Rektorove nagrade za najbolji timski studentski znanstveni rad te Dekanove nagrade za poseban doprinos fakultetu u akademskoj godini 2022./2023. Kao autorica sažetaka, aktivno sudjeluje na domaćim i internacionalnim kongresima te je koautorica 7 znanstvenih radova. Tijekom akademskog obrazovanja, bila je aktivna članica Studentske sekcije za pedijatriju, Studentske sekcije za ginekologiju i opstetriciju te udruge CroMSIC u sklopu kojih je imala priliku organizirati simpozije, javnozdravstvene i humanitarne akcije. Volontirala je u "Bolnici za medvjediće" u sklopu udruge EMSA, na Odjelu za pedijatriju KBC-a Sestre milosrdnice te u Specijalnoj bolnici za kronične bolesti dječje dobi.

2021. godine učlanjuje se u Komorni orkestar Sveučilišta u Zagrebu s kojim nastupa na raznim koncertima i svečanostima, a 2022. godine s "*Lege artis*" pohađa C.H.O.I.R., internacionalni susret zborova u Njemačkoj. U travnju 2024. godine bila je sudionik na Hrvatskoj proljetnoj pedijatrijskoj školi u Splitu.