

Eozinofilni ezofagitis: od etiologije do terapije

Marić, Jana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:105:452988>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Jana Marić

Eozinofilni ezofagitis: od etiologije do terapije

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad je izrađen u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra “Sestre milosrdnice” pod vodstvom prof. dr. sc. Nevena Ljubičića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./21. g.

POPIS KRATICA:

EDP	dijagnostički panel za eozinofilni ezofagitis
EEsAI	ljestvica bodovanja simptoma, histološkog nalaza i ishoda bolesti u odraslih bolesnika s eozinofilnim ezofagitisom (engl. Eosinophilic Esophagitis Activity Index)
endoFLIP	minimalno invazivna endoskopska dijagnostička pretraga (engl. endolumenal functional lumen imaging probe)
EoE	eozinofilni ezofagitis
eos	eozinofili
EPX	eozinofilna peroksidaza
EREFS	ljestvica endoskopskog nalaza jednjaka (engl. akronim od Exudates, Rings, Edema, Furrows, Strictures)
EST	minimalno invazivna pretraga jednjaka konopcem (engl. esophageal string test)
FFED	dijeta s eliminacijom 4 namirnice (engl. four-food elimination diet)
GERB	gastroezofagealna refluksna bolest
HRQoL	kvaliteta života vezana uz zdravlje (engl. Health related quality of life)
HSS	ljestvica bodovanja histološkog nalaza (engl. histologic severity scoring)
IBD	upalne bolesti crijeva (engl. inflammatory bowel disease)
IgE	imunoglobulin E
IgG4	imunoglobulin G4
IL-13	interleukin 13
IL-4	interleukin 4

IL-5	interleukin 5
IPP	inhibitori protonske pumpe
mg	miligram
MI	impedancija sluznice (engl. mucosal impedance)
µg	mikrogram
NK	prirodnoubilačke stanice (engl. natural killer cells)
PEESSv2.0	ljestvica bodovanja simptoma u pedijatrijskih bolesnika s eozinofilnim ezofagitisom (engl. Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score)
PPI-REE	bolesnici s eozinofilnim ezofagitisom koji odgovaraju na terapiju inhibitorima protonske pumpe (engl. PPI-responsive esophageal eosinophilia)
SFED	dijeta s eliminacijom 6 namirnica (engl. six-food elimination diet)
STAT5	put prenositelja signala i aktivatora transkripcije 5 (engl. signal transducer and activator of transcription 5)
STAT6	put prenositelja signala i aktivatora transkripcije 6 (engl. signal transducer and activator of transcription 6)
TCS	topikalni kortikosteroidi (engl. topical corticosteroids)
Th2	T pomoćnički limfociti 2
TSLP	timusni stromalni limfopoetin
vvp	vidno polje velikog povećanja

SADRŽAJ

1. SAŽETAK.....	
2. SUMMARY.....	
3. UVOD	1
4. EPIDEMIOLOGIJA.....	1
5. ETIOLOGIJA	2
6. PATOGENEZA.....	4
7. SIMPTOMI	7
8. DIJAGNOSTIKA	9
9. DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA	17
10. LIJEČENJE.....	20
11. KOMPLIKACIJE.....	28
12. ZAHVALE	30
13. LITERATURA	31
14. ŽIVOTOPIS.....	40

1. SAŽETAK

Eozinofilni ezofagitis: od etiologije do terapije

Jana Marić

Eozinofilni ezofagitis (EoE) je kronična upalna bolest jednjaka obilježena disfunkcijom i eozinofilnom infiltracijom sluznice jednjaka. Bolest zahvaća sve dobne skupine s najvećom prevalencijom između 30. i 40. godine. Muškarci znatno češće obolijevaju u odnosu na žene, u omjeru 3:1. Međudjelovanje brojnih medijatora upale, genetska predispozicija, okolišni čimbenici, atopijska sklonost, prehrambeni proizvodi, mikrobiom jednjaka i oralna imunoterapija povezani su s povećanim rizikom za nastajanje EoE. U novorođenačkoj i dojenačkoj dobi su prisutni simptomi odbijanja hrane, povraćanja i zastoja u rastu. Djeca školskog uzrasta imaju ponavljajuće bolove u abdomenu i/ili toraksu te povraćanje. Adolescenti se češće žale na regurgitaciju, žgaravicu, disfagiju i zastoj bolusa hrane. U odraslih bolesnika najčešći simptomi su disfagija uz zastoj bolusa hrane, bol u prsima, žgaravica i regurgitacija. Bolesnici navode osjećaj sporog i otežanog prolaska hrane koji opisuju kao lijepljenje bolusa. EoE je najčešći uzrok zastoja hrane i retrospektivno se u velike većine bolesnika sa dijagnosticiranim EoE pronađe povijest disfagije ili zastoja bolusa. Glavni dijagnostički kriterij je patohistološki nalaz dominantne eozinofilne infiltracije sluznice jednjaka s nalazom ≥ 15 eozinofila (eos) po velikom vidnom polju (vvp) te je zbog toga od iznimne važnosti prije postavljanja dijagnoze isključiti sekundarne uzroke eozinofilije. Neliječeni EoE progredira u remodeliranje jednjaka, rigiditet i suženje lumena. Najčešća diferencijalna dijagnoza je bolest gastroezofagealnog refluksa (GERB). EoE i GERB su dva različita entiteta koji mogu biti istodobno prisutni u istom bolesniku s time da mogu ili ne moraju biti povezani. Liječenje EoE se sastoji od eliminacijskih dijeta, lijekova i endoskopske dilatacije. Lijekovi su glavni oblik liječenja, dijeta ima ulogu kontrole interakcije organizma s okolišnim čimbenicima, a endoskopska dilatacija služi u liječenju kroničnih komplikacija.

Ključne riječi: eozinofilni ezofagitis; biopsija; dijeta; IPP; kortikosteroidi

2. SUMMARY

Eosinophilic esophagitis: from etiology to therapy

Jana Marić

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic inflammatory disease of the esophagus characterized by dysfunction and eosinophilic infiltration of the esophageal mucosa. The disease affects all age groups with the highest prevalence between the ages of 30 and 40. Men develop the disease much more often than women, in a ratio of 3:1. The interaction of numerous inflammatory mediators, genetic predisposition, environmental factors, atopic predisposition, food products, esophageal microbiome, and oral immunotherapy have been associated with an increased risk of EoE formation. Symptoms of food rejection, vomiting, and growth retardation are present in neonates and infants. School-age children have recurrent abdominal and/or thorax pain and vomiting. Adolescents more often complain of regurgitation, heartburn, dysphagia, and bolus impaction. In adult patients, the most common symptom is dysphagia with bolus impaction, chest pain, heartburn, and regurgitation. Patients report a feeling of slow and difficult passage of food which they describe as food sticking. EoE is the most common cause of food impaction and retrospectively, a history of dysphagia or bolus impaction is found in the vast majority of patients diagnosed with EoE. The main diagnostic criterion is the pathohistological finding of predominant eosinophilic infiltration of the esophageal mucosa with a finding of ≥ 15 eosinophils per high power field, and therefore it is extremely important to exclude secondary causes of eosinophilia before the diagnosis. Untreated EoE progresses to esophageal remodeling, rigidity, and lumen narrowing. The most common differential diagnosis is gastroesophageal reflux disease (GERD). EoE and GERD are two different entities that may be present simultaneously in the same patient and they may or may not be related. EoE treatment consists of elimination diets, medications, and endoscopic dilatation. Drugs are the main form of treatment. Diet has the role of controlling the interaction between organism and environmental factors, and endoscopic dilatation serves in the treatment of chronic complications.

Key words: eosinophilic esophagitis; biopsy; diet; PPI; corticosteroids

3. UVOD

Eozinofilni ezofagitis je kronična, imunološki posredovana upalna bolest jednjaka, obilježena disfunkcijom jednjaka i eozinofilnom infiltracijom sluznice jednjaka.

Dobna raspodjela incidencije je široka, od novorođenčadi do odraslih s opisanim različitostima u prezentaciji u ovisnosti o dobi pojavljivanja. Najveća je prevalencija između 30. i 40. godine s 3:1 omjerom pojavnosti u muškaraca i žena (1,2).

Smjernice i dijagnostički kriteriji se mijenjaju u korak s povećanjem znanja o samoj bolesti. Kriteriji za dijagnozu EoE, prema zadnjim smjernicama iz 2018.g., temeljenim na sustavnim pregledom literature i mišljenju stručnjaka, uključuju:

a) simptome disfunkcije jednjaka

b) upalu posredovanu eozinofilima, ograničenu isključivo na jednjak, u kojoj je mikroskopski potvrđena prisutnost ≥ 15 eozinofila po velikom vidnom polju (eos/vvp) ili >60 eos/mm²

c) dijagnoza se postavlja nakon isključenja diferencijalnih dijagnoza koje bi uzrokovale simptome i/ili eozinofiliju jednjaka.

Smjernice ukazuju na potrebu povećanja sumnje na EoE u osoba s ranije poznatim atopijskim bolestima (3).

4. EPIDEMIOLOGIJA

Landres i suradnici (4) su 1978.g. prvi puta opisali bolest. Od 1993.g. i rada Attwood SE i suradnika (5) u kojem je EoE detaljnije okarakteriziran, počinje ubrzani rast broja publikacija i interesa za EoE te samim time raste i broj opisanih slučajeva kako u literaturi tako i u svakodnevnoj kliničkoj praksi (1,6,7).

Procjenjuje se da je prevalencija EoE 10-50/100.000 stanovnika u općoj populaciji uz napomenu da incidencija neprekidno raste (2,7–10). Bolest se može pojaviti u svim dobnim skupinama s najvećom prevalencijom između 30. i 40. godine (1,2). Muškarci znatno češće oboljevaju u odnosu na žene, u omjeru 3:1 (1,10,11). Čini se da je prevalencija EoE nešto veća u Europi i Sjevernoj Americi, a niža u Aziji, što se povezuje s okolišnim i imunološkim čimbenicima (12). Veća je incidencija tijekom ljetnog razdoblja te u slabije naseljenim, ruralnim područjima (13,14). Trenutno je EoE vodeći uzrok disfagije u djece i mladih (10,12,15).

5. ETIOLOGIJA

Brojni čimbenici doprinose razvoju EoE te je sama etiologija nepotpuno razjašnjena.

Karakteristično upalno nakupljanje eozinofila u sluznici jednjaka posljedica je brojnih čimbenika uključujući hranu, alergene, atopijske bolesti i refluks želučane kiseline (2).

Međudjelovanje brojnih medijatora upale, genetska predispozicija, okolišni čimbenici, atopijska sklonost, prehrambeni proizvodi, mikrobiom jednjaka i peroralna imunoterapija povezani su s povećanim rizikom za razvoj EoE (2), (Slika 1).

U osoba s genetskom predispozicijom kojima zaštitna uloga epitela jednjaka oslabi, kao u npr. oštećenju epitela želučanom kiselinom u bolesnika s GERB-om, antigeni hrane i mikrobiote prodiru subepitelno i induciraju T pomoćnički limfocitni 2 (Th2) imunološki odgovor jednjaka (16).

Okolišni čimbenici iznimno utječu na povećanje incidencije EoE. Ispitivanja sugeriraju kako okoliš ima do 80% utjecaja na razvoj bolesti (16). Čini se kako okolišni uvjeti imaju ključnu ulogu u patogenezi tako da ne čudi podatak da se bolest češće javlja zavisno o godišnjem dobu i klimi u kojoj osoba živi. Primijećena je veća incidencija u ljetnim mjesecima, s vršnom incidencijom u ovisnosti o klimatskoj zoni. Povećana je povezanost u hladnim i suhim klimama (17). Incidencija simptoma i godišnje doba postavljanja dijagnoze se u pojedinim klimama događa s povećanom učestalosti ovisno o sezonski prisutnoj peludi različitih svojti (13,17).

Bolesnici često uz EoE imaju atopijske bolesti kao što su atopijski dermatitis, astma, alergijski rinosinuitis (11). Većina ispitivanja potvrđuje povezanost EoE i atopijskih bolesti što potencijalno sugerira slična patogenetska događanja. Hipoteza zajedničke patogeneze označuje migraciju eozinofila u jednjak kao odgovor na prethodnu ingestiju i/ili inhalaciju alergena. Kao rezultat toga, u bolesnika s EoE je uočena visoka prevalencija atopijskih bolesti i senzitivizacije na okolišne alergene (2,8,11,15). Procjenjuje se da 1/3 pacijenata s EoE ima pridružene i druge imunološki posredovane ili autoimune bolesti uključujući celijakiju, Crohnovu bolest, ulcerozni kolitis, reumatoidni artritis ili multiplu sklerozu (1,8,11,12,17).

Smjer proučavanja patogeneze i potencijalne terapije za EoE se promjenila studijom Kelly KJ i suradnika (18) te se danas smatra da su alergije na hranu jedan od bitnih čimbenika u patofiziologiji EoE. U većini slučajeva nakon eliminacije određenih namirnica u prehranbenom režimu, stanje bolesnika i njegove tegobe se smanjuju za nekoliko tjedana. Povratak simptoma EoE nakon ponovnog uvođenja određenih namirnica potvrđuje utjecaj hrane na bolest. Prehrambene namirnice najčešće spominjane kao izvori reakcije organizma su mliječni proizvodi, jaja, soja i pšenica (1,2,19).

Ljudski mikrobiom je izrazito kompleksan sustav mikroorganizama koji se povezuje s raznolikim alergijskim i autoimunim bolestima. U jednjaku su prisutne stotine bakterijskih sojeva od kojih su koljena Firmicutes, Bacteroidetes i Proteobacteria najbrojnije. U ispitivanjima su prikazane promjene mikrobioma u ispitanika s EoE, uočene su povećane koncentracije bakterija i promjena sastava mikrobioma jednjaka te promjene u mikrobiomu žlijezda slinovnica (20–24). Smatra se kako povećanje higijene i izloženosti antibioticima te prehrana mogu utjecati na promjenu flore jednjaka i nastanak EoE. Osobe rođene carskim rezom imaju povećan rizik za nastajanje EoE, što se objašnjava promjenom mikrobioma (17,21).

Ustanovljen je niz gena za koje se istražuje povezanost i utjecaj na razvoj EoE. Pronađene su promjene u genima koji kodiraju i/ili reguliraju za eotaksin 3 (CCL26), timusni stromalni limfopoetin (TLSP), filagrin (FLG), dezmgolein-1 (DSG1), put prenositelja signala i aktivatora transkripcije 6 (STAT6), kalpain 14 (CAPN14), TGF- β i CRLF2 (1,25–28). Mnogi od njih su uključeni u održavanju zaštitne uloge epitela jednjaka, Th2 induciranom upalnom odgovoru i remodeliranju tkiva (8).

EoE, u prošlosti često dijagnosticiran kao GERB, nije izravno uzrokovan refluksom želučane kiseline iako bolesnici mogu istodobno imati obje bolesti što nerijetko predstavlja dijagnostički, ali i terapijski izazov (11).

6. PATOGENEZA

Eozinofilni ezofagitis je kronična, imunološki posredovana upalna bolest jednjaka u kojoj se histološki pronalaze hiperplazija bazalnih stanica, mikroapscesi, degranulacija, proširenje međustaničnih prostora i istaknuta infiltracija eozinofila u jednjaku (2,29).

Otežano gutanje je najčešći simptom i rezultat je mehaničkih smetnji uzrokovanih promjenom strukture sluzi, fibrozom jednjaka, strikturama i stvaranjem prstenova u jednjaku. Remodeliranje i oštećenje tkiva jednjaka uzrokuju eozinofili koji proizvode i otpuštaju brojne proteine i medijatore (1).

Promjene u određenim genima dovode do povećanog rizika za razvoj bolesti (1,25,28,30). Pločaste stanice epitela jednjaka imaju visoku ekspresiju kalpaina-14, unutarstanične proteaze koja sudjeluje u održavanju citoskeleta, staničnom ciklusu i genskoj ekspresiji. Polimorfizam gena za kalpain-14 (CAPN14) na 2p33 lokusu, dovodi do poremećene zaštitne funkcije epitela jednjaka i povezuje se s EoE i atopijom. Gen CAPN14 je smješten u regiji koju regulira interleukin 13 (IL-13), Th2 citokin koji ima povećanu ekspresiju u bolesnika s EoE (1,15,28,30).

Genetske varijacije na 5q22 koje kodiraju za timusni stromalni limfopoetin (TSLP), citokin čiju sekreciju pokreće izlaganje epitela alergenima, povećavaju njegovu ekspresiju u bolesnika s EoE (28). TSLP potiče Th2-posredovani imunološki odgovor i povezuju se s EoE te alergijskim bolestima kao što su astma i alergijski rinitis (1,2,15,25,28,30).

Iako se povezuje s atopijskim stanjima, nije pronađen utjecaj imunoglobulina E na patogenezu EoE (6,25). Smatra se da je EoE imunoglobulin G4 (IgG4) posredovana bolest. Pronađena je

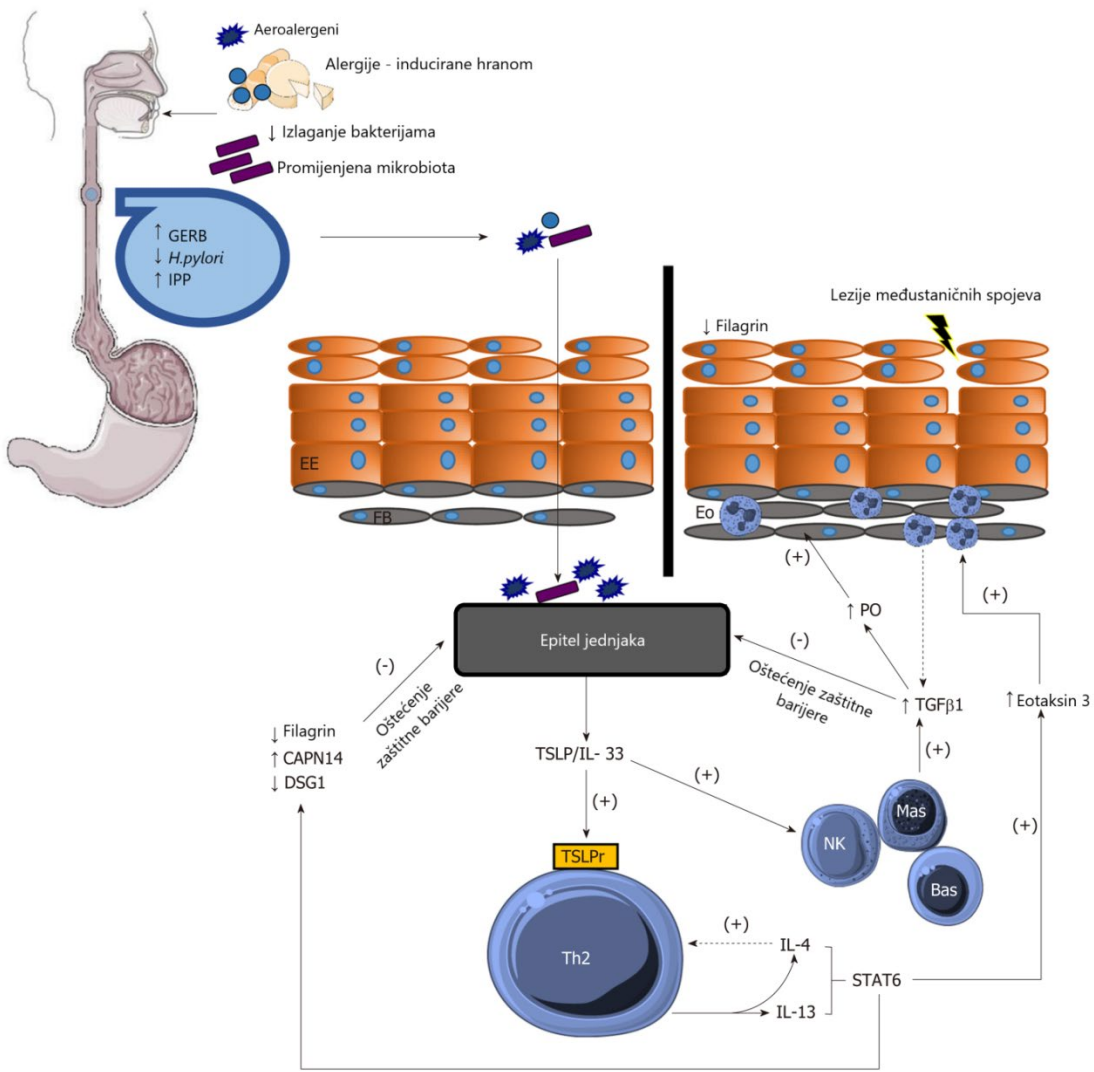
povećana prisutnost IgG4 u uzorcima tkiva te nakon ispitivanja određenih alergena hrane u serumu (6,8,15,19,25).

U kontaktu alergena s epitelom jednjaka, stanice epitela i bazofili proizvode TSLP koji povećava aktivnost Th2 limfocita. Th2 limfociti posljedično aktiviraju bazofile, prirodno ubilačke (NK) stanice i mastocite te proizvode citokine IL-4, IL-5 i IL-13 (25,27,28,30). Oni s drugim medijatorima aktiviraju put prenositelja signala i aktivatora transkripcije 5 (STAT5) i STAT6 puteve. STAT6 putem se reguliraju eotaksin 3, kalpain 14 i dezmoglein 1 (25). IL-4 i IL-13, potaknuti Th2 limfocitima, potiču putem STAT6 otpuštanje eotaksina 3, kemokina koji privlači eozinofile u jednjak te sudjeluje u remodeliranju i odlaganju kolagena, i kalpaina 14 koji je proteolitički enzim koji cijepa dezmoglein 1 (27). Zbog poremećaja proteina u epitelu, filagrina, dezmogleina i kladina, dolazi do poremećaja zaštitne barijere epitela jednjaka (15,16,25,28).

Povećana je učestalost autoimunih bolesti u bolesnika s EoE. Primjer povezanosti je celijakija, čija dijagnoza povećava rizik za oboljevanje od EoE (31,32).

Kod genetski podložnih osoba, nakon oštećenja zaštitne uloge epitela jednjaka, antigeni hrane i mikrobiote prodiru ispod epitela i induciraju Th2 imunološki odgovor. Takva oštećenja lakše nastaju uslijed drugih stanja, kao npr. pri kemijskom oštećenju prilikom refluksa želučane kiseline. Patogeneza Th2 posredovanog imunološkog odgovora u jednjaku objašnjava se djelovanjem i prisutnošću Th2 citokina, ponajviše IL-5 i IL-13. Interleukin 5 (IL-5) potiče proizvodnju eozinofila, a IL-13 neposredno povećanjem proizvodnje eotaksina-3 u epitelnim stanicama jednjaka, potiče sekundarnu migraciju i nakupljanje eozinofila. Eozinofili otpuštaju granule koje prekidaju epitelnu barijeru i oštećuju neurone, uzrokujući senzorno-motorički poremećaj jednjaka. Također potiču TGF- β i periostin te dolazi do fibroze i kroničnih komplikacija bolesti (1,25).

Iako je EoE bolest karakterizirana kroničnom upalom koja uzrokuje strukturalne i funkcijske promjene jednjaka, nije dokazana povezanost EoE s nastankom karcinoma jednjaka (33).



Slika 1: Patogeneza eozinofilnog ezofagitisa, TSLPr: TSLP receptor; IL-4r: IL-4 receptor; Eo: Eozinofili; Bas: Bazofili; Mas: Mastociti; NK: Natural killer stanice; PO: Periostin

Preuzeto i prilagođeno: Gómez-Aldana A i sur. 2019. (25)

7. SIMPTOMI

Mehanizam nastanka disfagije uključuje promjenu strukture sluzi, fibrozu jednjaka, suženje lumena i prstenove sluznice jednjaka (2).

EoE se prezentira kao kronični osjećaj otežanog gutanja i prolaska bolusa kroz jednjak ili kao akutni zastoj bolusa hrane koji zahtijeva hitnu intervenciju (6).

U novorođenačkoj i dojenačkoj dobi su prisutni simptomi odbijanja hrane, povraćanje i mučnina, abdominalna bol i zastoj u rastu (1,2,25,34), (Tablica 1). Pri uvođenju namirnica krute konzistencije dolazi do pogoršanja simptoma i djetetovog izbjegavanja konzumiranja određenih namirnica. Djeca postaju označena kao izbirljiva ili kasnije kao bolesnici s poremećajima u prehrani jer se prilagođavaju simptomima i ne raspoznaju da njihove teškoće pri hranjenju nisu uobičajene (6).

Djeca školskog uzrasta imaju ponavljajuće bolove u abdomenu i/ili toraksu i povraćanje. Adolescenti se češće žale na regurgitaciju, žgaravicu, disfagiju i zastoj bolusa hrane (1,2,8,34).

U odraslih bolesnika najčešći simptomi su disfagija uz zastoj bolusa hrane, bol u prsima, žgaravica i regurgitacija (34), (Tablica 2). Bolesnici navode osjećaj sporog i otežanog prolaska hrane koji opisuju kao lijepljenje bolusa (6). Moguća je i bolnost u prsima uz disfagiju (34). Simptomi se povremeno javljaju uz disfagiju koja je prisutna cijelo vrijeme. Ne mogu točno odrediti kada je problem počeo. Retrospektivno je vidljivo kako postepeno mijenjaju prehranu i konzumiraju češće tekuću hranu i hranu mekše konzistencije. Izbjegavaju jesti u javnosti i u društvu zbog potrebe da nakon jedenja pokušaju izvaditi pojedenu hranu koja je zapela. U anamnezi je potrebno detaljnije ispitati prehrambene navike jer osobe često nisu svjesne da imaju poteškoća u hranjenju zbog kroničnog tijeka bolesti (6).

EoE je najčešći uzrok zastoja hrane i retrospektivno se u velike većine bolesnika sa dijagnosticiranim EoE pronade povijest disfagije ili zastoja bolusa (1,6). Posljedično tome, svaki bi se pacijent s akutnom slikom zastoja hrane trebao uputiti na daljnju gastroenterološku obradu.

U slučaju disfagije ili zastoja bolusa u odraslih i problema u hranjenju djece je potrebno u diferencijalnu dijagnozu uvrstiti eozinofilni ezofagitis.

Tablica 1: Najčešći simptomi eozinofilnog ezofagitisa u djece*

Prema: Shaheen i sur. 2018. (35)

SIMPTOM	POSTOTAK
POVRAĆANJE	16.7–59.6%
BOLOVI U ABDOMENU	15.7–56.6%
DISFAGIJA	4.8–60.9%
IMPAKCIJA HRANE	6.7–21.7%
*u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi su najčešći simptomi odbijanje hrane, povraćanje i zastoj u rastu	

Tablica 2: Najčešći simptomi eozinofilnog ezofagitisa u odraslih

Prema: Shaheen i sur. 2018. (35)

SIMPTOM	POSTOTAK
DISFAGIJA	46.2–94.5%
IMPAKCIJA BOLUSA	16.9–65.7%
ŽGARAVICA	7.7–54.5%
BOLOVI U PRSIMA	0–35.5%
REGURGITACIJA	4.5–38.2%
BOLOVI U ABDOMENU	0-5.3%

8. DIJAGNOSTIKA

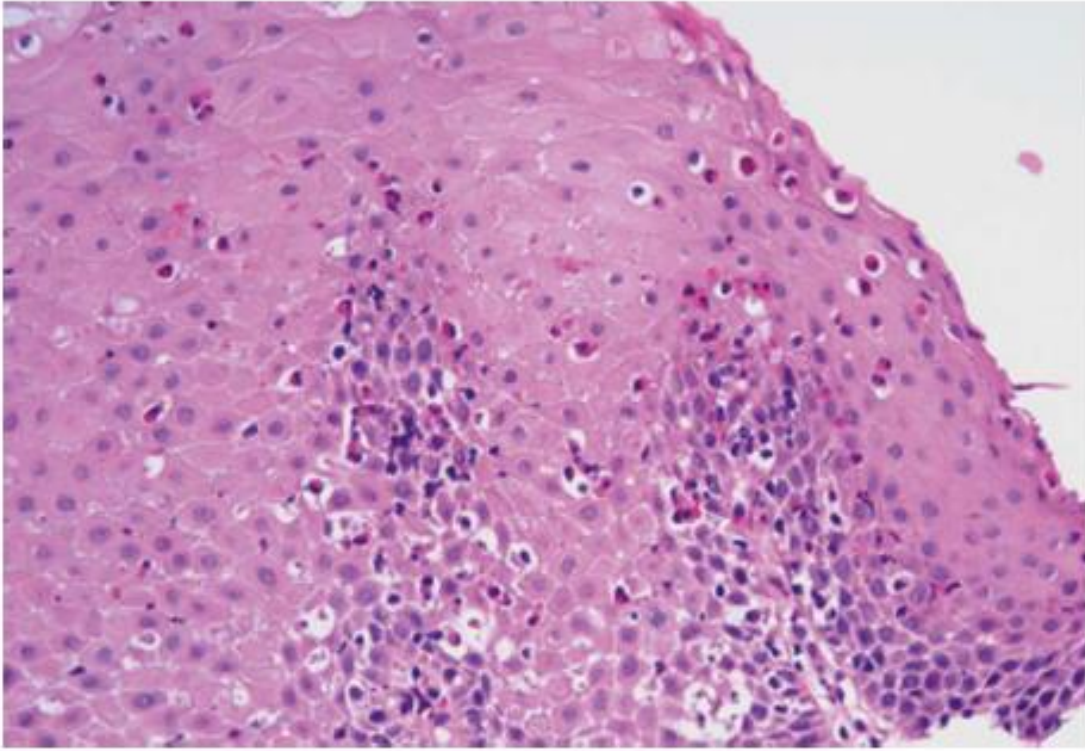
Uz nabrojane simptome i endoskopski nalaz, konačna dijagnoza postavlja se histološkim nalazom (1). Dakako, ni klinička slika niti patološki nalazi se ne proučavaju pojedinačno (6).

Kriteriji za dijagnozu EoE, prema zadnjim smjernicama iz 2018.g. su:

- a) simptomi vezani uz jednjak koji nisu ograničeni isključivo na disfagiju i zastoj bolusa hrane u odraslih te poteškoće u hranjenju i gastroezofagealnu refluksnu bolest (GERB) u djece
- b) upala posredovana eozinofilima, ograničena isključivo na sluznicu jednjaka u kojoj je mikroskopski potvrđena prisutnost ≥ 15 eos/vvp, nakon isključenja diferencijalnih dijagnoza.

Smjernice ukazuju na potrebu povećanja sumnje na EoE u osoba s ranije poznatim atopijskim bolestima (3,34).

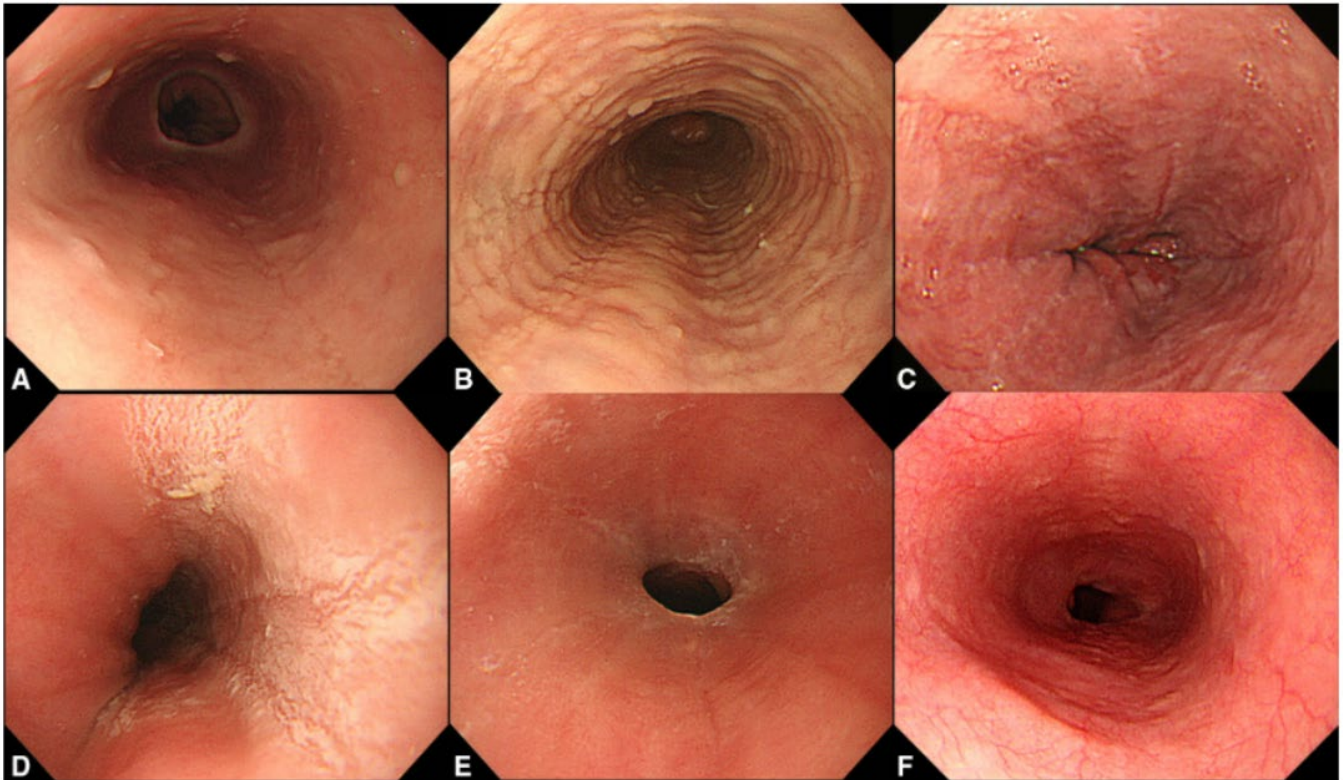
EoE je bolest koja zahvaća sve slojeve tkiva jednjaka (2). Glavni dijagnostički kriterij je patohistološki nalaz predominantne eozinofilne infiltracije s nalazom ≥ 15 eos/vvp, (Slika 2). To je granica postavljena za razlikovanje EoE od drugih upalnih bolesti jednjaka (1). Uz intraepitelnu infiltraciju eozinofila, prisutni su i eozinofilni mikroapscesi (nakupine od 4 eozinofila), epitelna hiperplazija, interstanični edem ili spongioza, eozinofilna degranulacija i površinsko posloženi eozinofili u epitelu (2,34).



Slika 2: Histološki preparat jednjaka

Reaktivna sluznica s povećanom intraepitelnom eozinofilijom u cijeloj debljini epitela, pojedinačni eozinofilni mikroapscesi i degranulacija eozinofila HE bojanje x400

Preuzeto : Ukleja i sur. 2014. (36)



Slika 3: Endoskopski prikaz jednjaka

(A) edem, 1. stupanj; (B) Prstenovi, 1. stupanj; (C) Brazde, 1. stupanj; (D) Eksudat, 2. stupanj; (E) Striktura, 1. stupanj; (F) Normalan izgled jednjaka; Stupnjevanje promjena prema EREFS ljestvici

Preuzeto i prilagođeno: Fujiwara 2020. (37)

Subepitelna fibroza može biti prisutna u djece i odraslih s EoE. Izrađena je i ljestvica bodovanja histološkog nalaza (HSS) koja uključuje, osim broja eozinofila, i ostale upalne značajke bolesti (34). U slučaju kada simptomi i endoskopski nalaz upućuju na EoE, ali histološki nalaz ne potvrđuje prisutnost eozinofila, moguće je koristiti histološko bojanje eozinofilnom peroksidazom (EPX) koje boji eozinofilne proizvode. Češće je korišteno u znanstvene svrhe, iako u posebnim okolnostima možemo uputiti uzorak lokalnom patologu (34). U bolesnika s EoE, ali i onih s GERB-om nalazimo proširenje međustaničnih prostora između stanica epitela jednjaka. Stupanj proširenja obrnuto korelira s izmjerenom sluzničnom impedancijom (MI). Mjerenje MI jednjaka bi moglo u budućnosti ukazivati na potrebu ponavljanih biopsija u EoE i smanjiti potrebno vrijeme mjerenje pH u bolesnika s GERB-om (3,25).

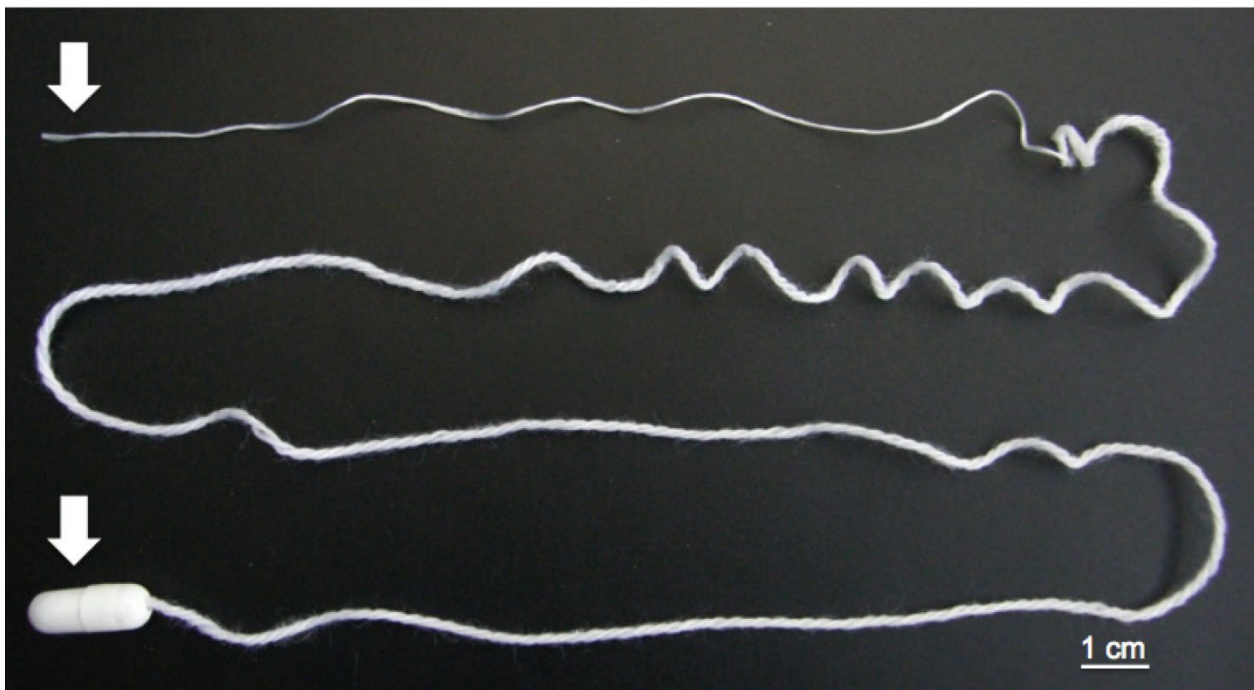
Postavljanje dijagnoze EoE u većini slučajeva još uvijek iziskuje dulji vremenski period, naročito kod mlađih osoba. Simptom disfagije je potrebno ozbiljno shvatiti i po mogućnosti napraviti endoskopiju jednjaka i biopsiju tkiva (6), (Slika 3). Kada govorimo o biopsiji sluznice jednjaka potrebno je uzeti više uzoraka, po preporuci barem 6 uzoraka tkiva od proksimalnog do distalnog jednjaka. Preporuča se uzimati uzorke iz endoskopski promijenjene sluznice koja sadrži više eozinofila (3,11). Obzirom da je upalno promijenjena sluznica često nasumično i mrljasto lokalizirana, veći broj uzoraka povećava vjerojatnost postavljanja dijagnoze (34). Prema europskim smjernicama iz 2017.g. preporuča se uzimati do šest uzoraka u svrhu povećanja osjetljivosti pretrage (11). Radovi pokazuju da uzimanje 6 do 9 uzoraka biopsije povećava osjetljivost do 100% (25). Valja imati na umu, kako su s ovim nalazom moguće i druge diferencijalne dijagnoze. Biopsije se preporučaju i u svim slučajevima impakcije hrane zbog visoke prevalencije impakcije u EoE bolesnika, preporučljivo je biopsirati unutar 12h od početka simptoma (6,34).

Endoskopija u dijagnostičke i terapijske svrhe nerijetko zahtijeva metode analgozsedacije. Samim time, postupak zahtijeva određenu količinu financijskih i ljudskih resursa (34). U literaturi su predložene i novije metode za monitoriranje tijeka bolesti i odgovora na terapiju kao što su kapsule Cytosponge i minimalno invazivna pretraga jednjaka konopcem (EST) ili nesesdirana transnazalna gastroskopija (1,6), (Slika 4 i Slika 5).



Slika 4: Cytosponge™ kapsula

Preuzeto: www.medtronic.com



Slika 5: EST Esophageal string test – fotografija kapsule na konopcu

Preuzeto: Fillon i sur. 2012. (38)

Razvijaju se i druge metode nadzora liječenja koje bi pri procjeni terapije mogle zamijeniti endoskopiju (34). Zadebljanje stijenke jednjaka uzrokovano fibrozom sluznice i podsluznice te mišićnom hipertrofijom jednjaka uzrokuje disfagiju bolesnika bez promjena u endoskopskom nalazu. Te promjene se mogu vidjeti endoskopskim ultrazvukom te je istražena upotreba endoFLIP pretrage. Ona može biti korisna u svrhu procjene mogućnosti korištenja dilatacije jednjaka u određenog bolesnika kao terapijske metode (34).

Neliječen EoE progredira u remodeliranje jednjaka, rigiditet i suženje lumena. Endoskopskim nalazom moguće je uočiti više endoskopskih znakova bolesti kao što su: linearno nabiranje sluznice, koncentrični prstenovi sluznice, sužen lumen jednjaka, bijeli plakovi ili eksudat po sluznici, edem sluznice sa smanjenim vaskularnim crtežom i bljedilom sluznice, stanjena sluznica koja je sklona rascjepima pri prolazu endoskopa tzv. „crepe-paper” sluznica. U praksi, stijenka je većinom kruta te je pri endoskopiji sondu potrebno usmjeriti okomito na jednjak (6,11).

Nijedan znak nije patognomoničan za eozinofilni ezofagitis te se većina pojavljuje kasnije u odraslih zbog duljeg trajanja upalnog procesa. Uredan endoskopski nalaz prisutan je u 10-25% bolesnika s EoE (25). U djece je češći uredan nalaz jednjaka ili nalaz plakova uz edem sluznice (2). Mjerenje najvećeg luminalnog promjera jednjaka predstavlja pouzdan parametar u procjeni odgovora na liječenje (1). Pri promjeru lumena manjem od 13mm simptomi disfagije su prisutni, te promjer manji od 17mm može unaprijed predvidjeti impakciju hrane (1,2). Hirano i suradnici su predložili novu klasifikaciju i ljestvicu bodovanja pri kojoj se pri endoskopskoj pretrazi boduju nađeni najčešći oblici promjena. Ljestvica se zove EREFS (akronim od Exudates, Rings, Edema, Furrows, Strictures), ima 9 bodova, validirana je za objektivni opis endoskopskih promjena u djece i odraslih, ali još nije u rutinskoj upotrebi (39), (Tablica 3).

Tablica 3: EREFS ljestvica bodovanja

Prema: Hirano I i sur. 2013. (39)

E	Edem (gubitak vaskularnog crteža)	0 – izražen vaskularni crtež	1 - smanjen	2 - bez	
R	Prstenovi (trahealizacija)	0 - bez	1 – blago vidljivi (greben)	2 – umjereni (vidljivi prstenovi)	3 – izraženo (onemogućen prolaz)
E	Eksudat (bijeli plakovi)	0 - bez	1 – umjereno (≤ 10 površine)	2 – izraženo (> 10 površine)	
F	Brazde (vertikalne linije)	0 - bez	1 - umjereno	2 – izraženo (duboke)	
S	Striktura	0 – nisu prisutne	1 - prisutne		

Kontrastni pregled barijem se koristi kao dodatna pretraga uz endoskopiju. Njime možemo prikazati strukturne promjene jednjaka kao što su prstenovi, suženja lumena te prikazati duljinu i širinu samog jednjaka. Korisna je u upotrebi prije terapijske dilatacije jednjaka (1).

Eozinofilija je glavni čimbenik dijagnoze EoE te je zbog toga od iznimne važnosti prije postavljanja dijagnoze isključiti sekundarne uzroke eozinofilije (34). Eozinofili su ograničeni na jednjak bez prateće eozinofilije u tkivu želudca i dvanaesnika (3,34). Periferna eozinofilija u krvi je prisutna u polovici bolesnika s EoE. Zabilježena je viša razina eozinofila u tkivu jednjaka u bolesnika koji uz EoE imaju i alergijske bolesti (1).

Postoji više ljestvica za bodovanje simptoma u bolesnika. One i dalje nisu dovoljno uspješne za samostalnu dijagnozu te se stoga koriste ponavljane biopsije u praćenju bolesti i liječenja. U pedijatrijskoj populaciji simptomi se boduju prema Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score ljestvici (PEESSv2.0) i koreliraju s histološkim nalazom. Eosinophilic Esophagitis

Activity Index (EEsAI) se koristi kao ljestvica u odraslih bolesnika kojom se procjenjuje odnos simptoma, histološkog nalaza i ishoda bolesti (34).

EoE dijagnostički panel (EDP) je molekularna dijagnostička pretraga koja služi identifikaciji i određivanju rizika za bolest u pacijenata. Prikazuje se i proučava 96 gena koji su disregulirani u EoE. Panel ima visoku osjetljivost i specifičnost za EoE. Kao i kod bojanja EPX, EDP se može koristiti kod arhiviranih uzoraka. I dalje se većinom koristi u znanstvene svrhe, iako ima velik potencijal kliničke upotrebe u budućnosti, posebice u atipičnim slučajevima u kojima se sumnja na dijagnozu (34).

Dokazana je povezanost EoE s atopijskim bolestima te su se u dijagnosticiranju pokušali koristiti i testovi preosjetljivosti na alergene u hrani kao što su kožni ubodni test, patch test i mjerenje serumskog IgE specifičnog za određeni alergen. U meta-analizi je pokazano kako je učinkovitost testa za dijagnozu EoE 50% te se ne preporučuje koristiti kao jedina dijagnostika u praćenju bolesti i učinkovitosti terapijskog režima prehrane (1). IgE testiranje na prehrambene namirnice imaju potencijalnu korist u praćenju i dokazivanju genetskih promjena određenih gena te samim tim i praćenje bolesti. Negativna prediktivna vrijednost u testiranju alergije na hranu u EoE ima veću vrijednost od same pozitivne prediktivne vrijednosti. Prick test ima svoju moguću korisnost u dijagnostici EoE kod pedijatrijske populacije za praćenje uspješnosti terapije promjenom prehrambenog unosa i ponovnim unosom određenih namirnica (34).

U starije djece i odraslih, disfagija i impakcija hrane su česti simptomi. U mnogo slučajeva ti simptomi nemaju jasan anatomske uzrok koji bi vodio u dismotilitet jednjaka (2). Etiopatogeneza dismotiliteta jednjaka koja nema anatomske uzroke se povezuje s infiltracijom sluznice jednjaka upalnim stanicama i složenim međustaničnim interakcijama uzrokovanim proizvodima upalnih stanica (2). Panesofagealno povišeni tlak najčešća je motorna abnormalnost utvrđena manometrijom u bolesnika s EoE (40).

Eozinofilni ezofagitis bolest je u kojoj je izražena potreba za ujedinenim promatranjem kliničkih i patoloških nalaza.

9. DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA

Eozinofilija jednjaka je temelj diferencijalne dijagnostike. Eozinofilija u EoE je karakteristična i ograničena isključivo na jednjak. Granična je vrijednost od 15 eos/vvp uzeta za EoE kako bi odvojio EoE od drugih upalnih bolesti jednjaka (1), (Tablica 4). Dijagnoza EoE postiže se kada nakon kliničke i patološke dijagnoze isključimo druge moguće uzroke eozinofilije sluznice jednjaka.

Tablica 4: Lokalni i sistemski uzroci eozinofilije u jednjaku

Prema: Lucendo i sur. 2017. (11) i Dellon i sur. 2018. (3)

UZROCI EOZINOFILIJE U JEDNJAKU
Eozinofilni ezofagitis
Eozinofilni gastritis, gastroenteritis ili kolitis sa zahvaćenim jednjakom
Gastroezofagealna refluksna bolest
Crohnova bolest
Upala (npr.parazitoze, gljivične)
Ahalazija i drugi uzroci dismotiliteta jednjaka
Hiperozinofilni sindrom
Preosjetljivost na lijekove
Vaskulitisi
Pemfigoid
Bolesti vezivnog tkiva
Bolest presatka protiv primatelja (GVHD)

U dijagnostici isključivanja eozinofilnog gastroenteritisa, uzroka sekundarne eozinofilije u jednjaku, potrebno je prije dijagnoze EoE isključiti eozinofiliju u uzorcima antruma i duodenuma (1). Iako reakcija na alergene unesene oralno u EoE bolesnika može izazvati simptome i u

drugim dijelovima probavnog sustava, iznimno je rijetko da je eozinofilija prisutna izvan jednjaka (6).

Medijan vremena od prvog simptoma do dijagnoze EoE je 6.5 godina, dok od početka bolničke obrade do dijagnoze je medijan 1 godina (1).

U diferencijalnu dijagnozu EoE spada širok spektar stanja kao što su GERB, parazitoze kao shistosomoza, anisakijaza, toksokaroza te gljivične infekcije, upalne bolesti crijeva (IBD), celijakija, alergijski vaskulitis, ahalazija, novotvorine jednjaka, hipereozinofilni sindrom, eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom, bulozni pemfigoid, bolesti vezivnog tkiva i ostali poremećaji s eozinofilijom jednjaka (3,8,25,34). U slučaju dokazanog nekog stanja iz diferencijalne dijagnoze EoE, potrebno je liječiti primarnu bolest te popratno evaluirati ranije prisutnu eozinofiliju jednjaka. Ako je i dalje postojana, treba razmišljati o dijagnozi EoE (34).

U djece simptomi povraćanja i regurgitacije mogu otežati dijagnozu EoE te se manja djeca često duže vrijeme vode pod drugim poremećajima u hranjenju i posljedično zastojem u rastu. Kod adolescenata, promijenjeni obrasci prehrambenih navika zbog izbjegavanja neugodnih simptoma često vode u pogrešne dijagnoze poremećaja prehrane što produžuje vrijeme do prave dijagnoze i liječenja (6).

Izazov za liječnike je razlikovati disfagiju u bolesnika s EoE s drugim čestim stanjima gornjeg probavnog sustava kao što su GERB, dismotilitet ili novotvorine jednjaka (6).

Najčešća diferencijalna dijagnoza je svakako GERB zbog njene učestalosti i pojedinih kliničkih, endoskopskih, manometrijskih i histopatoloških sličnosti, (Tablica 5). EoE i GERB su dva različita entiteta koja oba mogu biti prisutna u istog bolesnika, mogu biti povezani ili ne utjecati jedan na drugog (1,2). Nedostatak dijagnostičkog zlatnog standarda za dijagnozu GERB-a otežava odvajanje dva entiteta (3). EoE češće uključuje disfagiju i impakciju hrane, velika je incidencija minimalno jednog slučaja impakcije hrane, češći je u muškaraca i prisutan od dječje dobi. Nalaz pH metrije je najčešće uredan. Nasuprot tome, GERB češće odlikuje osjećaj žgaravice, abdominalna bol i regurgitacija bez impakcije hrane, češća je u srednjoj životnoj dobi i podjednaka u oba spola. Nalaz pH metrije pokazuje snižen pH. Bolest endoskopski češće može imati znakove erozija, čireva i Barrettovog jednjaka. Broj eozinofila u histološkom nalazu

GERB-a je najčešće <5 eos/vvp i lokaliziran je isključivo na donji dio jednjaka dok je u EoE duž cijelog jednjaka prisutna eozinofilija. U slučaju povezane atopije svakako treba posumnjati na EoE (1,2,6). EoE potencijalno pridonosi razvoju GERB-a mnoštvom proizvoda eozinofila koji opuštaju mišiće donjeg jednjačnog sfinktera što rezultira poremećajem motiliteta ili strukturalnim promjenama jednjaka. GERB doprinosi razvoju EoE jer se refluksom kiseline oštećuje sluznica, povećava epitelna permeabilnost i novačenje imunoloških stanica. Kod dugotrajnih, refraktornih slučajeva GERB-a, s pozitivnom atopijskom anamnezom i/ili ne reagiranjem na inhibitore želučane kiseline, potrebna je dijagnostička obrada kako bi se utvrdilo boluje li osoba od EoE (2).

Tablica 5: Razlike eozinofilnog ezofagitisa i GERB-a

	EOZINOFILNI EZOFAGITIS	GERB
Disfagija i impakcija hrane	često	rijetko
pH metrijski nalaz	uredan	snižen
Dob pojave simptoma	cijeli život	srednja životna dob
Spol	muškarci 3x češće	podjednako
Žgaravica, regurgitacija, abdominalna bol	rijetko	često
PHD jednjaka i lokalizacija	≥ 15 eos/vvp, cijelom dužinom	<5 eos/vvp, distalno
Atopijska dijateza	često	rijetko

Mjerenje impedancije jednjaka u EoE u većini slučajeva pokazuje niže bazalne vrijednosti u svim razinama jednjaka u usporedbi sa zdravim kontrolama. Nije prisutan gradijent impedancije od proksimalnog do distalnog jednjaka u EoE bolesnika. Životinjske i humane studije su pokazale kako impedancija jednjaka korelira s transepitelnom rezistencijom koja inverzno korelira s širinom međustaničnih prostora (25). Stoga, impedancija se smatra markerom sluzničnog integriteta jednjaka, koja je značajno smanjena u bolesnika s EoE. Iz tog se razloga i patogeneza EoE objašnjava poremećajem u funkciji sluznice jednjaka, te većoj osjetljivosti na strane antigene i refluks želučane kiseline. Bolesnici ranije i na više vrijednosti pH imaju

simptome žgaravice u odnosu na bolesnike s GERB-om i zdrave pojedince. Manometrija jednjaka se nije pokazala osobito korisna u dijagnostici EoE (1).

U nekoliko slučajeva, primijećeno je da u obiteljima bolesnika s EoE, drugi članovi imaju slične simptome i molekularne, imunohistokemijske i genetske obrasce koji usmjeravaju na dijagnozu EoE, ali nemaju eozinofiliju jednjaka. Stanje se u literaturi naziva EoE-like disease – bolest koja nalikuje na eozinofilni ezofagitis (1).

10. LIJEČENJE

Okosnica liječenja EoE se može opisati kao 3 D – „diet, drugs and dilation“ što u prijevodu znači dijeta, lijekovi i dilatacija (41). Lijekovi su glavni oblik liječenja, dijeta ima ulogu kontrole interakcije organizma s okolišnim čimbenicima, a endoskopska dilatacija služi u liječenju kroničnih komplikacija.

Alergeni iz hrane su ključni pokretači kompleksnih mehanizama u razvoju EoE. U većine bolesnika eliminacijom određenih namirnica simptomi se smanjuju u par tjedana (2). Povratak eozinofilije u jednjaku, nakon ponovnog uzimanja ranije uklonjenih namirnica, dokazuje ulogu hrane u patogenezi EoE (42). Spoznaja da bolest pokreće Th2 posredovani imunološki odgovor i da bolesnici odgovaraju na terapiju dijetom, stavlja EoE u podgrupu i/ili povezanost sa alergijama na hranu (43).

Prvi korak liječenja je eliminacijska dijeta. Postoje 3 vrste dijete:

1. elementarna dijeta kojom se u potpunosti isključuju alergeni iz hrane hranjenjem pripravcima na osnovi aminokiselina
2. dijeta kojom se isključuju određeni alergeni iz hrane nakon kožnog alergološkog testiranja
3. empirijska dijeta kojom se isključuje 6 poznatih najčešćih alergena u hrani (44).

Elementarna dijeta pripravcima na osnovi aminokiselina pokazuje značajno poboljšanje histološkog nalaza jednjaka, bez značajnijeg poboljšanja simptoma i kroničnih promjena nastalih

u jednjaku (45). Prvom je upotrebom pripravaka kod pedijatrijskih bolesnika sa suspektnim GERB-om i EoE utvrđeno poboljšanje simptoma te je to doprinijelo preusmjeravanju istraživanja u smjeru antigena iz hrane koji pokreću upalni odgovor (18). Meta analiza je pokazala superiornost ove dijeta s histološkom remisijom u preko 90% ispitivanih u odgovoru naspram dijeta s eliminacijom specifičnih antigena (45.5% dijeta vođena alergološkim ispitivanjem, 72.1% dijeta s eliminacijom 6 namirnica (SFED)) (46). Unatoč tome, ova dijeta nije prvi izbor u odabiru eliminacijskih dijeta. Otežavajući čimbenici dijete su visoka cijena pripravaka, izbjegavanje većine uobičajenih namirnica, potreba za nazogastričnom sondom u većine djece, socijalne poteškoće zbog gubitka socijalnog dijela hranjenja, loš okus pripravaka, negativni psihološki učinak i količina potrebnih endoskopija prilikom ponovnog uključivanja namirnica (1,25,34). Iz tih razloga, ova je dijeta namijenjena isključivo određenoj skupini pedijatrijskih bolesnika s EoE. Europske smjernice preporučuju korištenje elementarne dijeta u slučajevima kada liječenje lijekovima i/ili drugim dijetama nije doprinijelo poboljšanju bolesti (11).

Pristup kojim se eliminiraju određene namirnice nakon alergološkog testiranja je ispitan i nije se pokazao vrlo uspješnim u odraslih bolesnika (44,46). Meta-analiza je pokazala kombiniranu uspješnost koja ne prelazi 50% (1,46). Testovi koji su korišteni su kožni ubodni test, patch test i mjerenje serumskog imunoglobulina E (IgE) specifičnog za određene namirnice (44). Naravno, koža ne reagira jednako kao i sluznica jednjaka, a samo ispitivanje u jednjaku nije dokazano kao dovoljno sigurna metoda (34). Liječenje dijetom temeljenom na kožnim alergološkim testovima se ne preporučuje kod odraslih bolesnika (1). Kožni prick testovi na alergene hrane se trebaju razmotriti u pedijatrijskih bolesnika. Iskustvena eliminacija hrane u senzibiliziranog djeteta može rezultirati neposrednom preosjetljivošću nakon ponovnog uzimanja namirnica (34). Primijećeno je kako djeca sa polimorfizmom jednog nukleotida gena za timusni stromalni limfopoetin imaju više dokazanih alergija na alergene hrane. To ukazuje na povezanost utjecaja namirnica i genetike u EoE i otvara mogućnost individualiziranog pristupa u liječenju u ovih bolesnika (47).

Empirijska dijeta s eliminacijom šest namirnica čiji se proteini povezuju s alergijama na hranu (jaja, mlijeko, pšenica, soja, orašasti plodovi i morski plodovi) pokazuje znatno poboljšanje simptoma, endoskopskog i histološkog nalaza jednjaka (48). Namirnice spadaju u 6 najčešćih alergena iz hrane u Sjedinjenim Američkim Državama, uz pojedine autore koji dodaju na popis

sve mahunarke, a ne samo soju (34). U 60-80% bolesnika nakon 6 tjedana SFED, ima kliničku i histološku remisiju, a prihvaćanje, suradljivost i trošak su povoljniji za bolesnike u odnosu na elementarnu dijetu (8,46,48). Istražuje se gradacijski pristup s eliminacijom 2, potom 4, te zaključno 6 namirnica (49–51). Gradacija počinje eliminacijom mlijeka i pšenice, potom jaja i mahunarki, te zadnje orašastih plodova i morskih plodova (50,51). Time se skraćuje vrijeme pronalaska namirnica na koje bolesnik reagira te smanjuje potrebu i trošak ponavljajućih biopsija. Uobičajena dijeta traje 6 do 12 tjedana te je praćena endoskopijom. Ukoliko je primijećeno histološko poboljšanje, namirnice se postepeno ponovno uvode uz praćenje povratka simptoma (50,51). U 65-91% bolesnika, samo jedna ili dvije namirnice izazivaju simptome (50). Ne postoji standardizirani postupnik za ponovno uvođenje namirnica. Empirijski se ponavljaju endoskopske biopsije nakon uvođenja jedne ili dviju namirnica (51). Ovakav pristup predstavlja teret u pedijatrijskih bolesnika jer se za svaku opetovanu biopsiju daje opća anestezija (34). Osim toga, negativne strane su psihosocijalni učinak limitirane prehrane i trošak kupovanja posebnih namirnica koje ne sadrže alergene (50,52). Poželjno je u provođenje terapije uključiti alergologa i dijetetičara kako bi bolesniku pružili što kvalitetniju edukaciju te poboljšali njihovu suradljivost. FFED, dijeta s eliminacijom četiri namirnice, se sastoji od ukidanja konzumacije mlijeka, pšenice, jaja i mahunarki. Remisija se postiže u 54% bolesnika (49). SFED je pokazala uspješnost u trećine bolesnika koji nisu imali poboljšanje FFED pristupima liječenja što povećava zajedničku uspješnost na 72% (49).

Isključenje namirnica iz prehrane najčešće ostaje trajna terapija pa na suradljivost i pridržavanje bolesnika utječe njihov odnos prema bolesti, učinkovitost u smanjenju simptoma i društvene okolnosti (53). Dugotrajno pridržavanje dijete je zabilježeno u manje od 60% bolesnika zbog ranije nabrojanih razloga (53). U bolesnika s pozitivnim alergološkim testovima, potrebno je naglasiti potpunu zabranu ponovnog uzimanja tih namirnica na koje je osoba senzibilizirana. U slučaju negativnog ubodnog testa, povremena konzumacija specifičnih alergena se dozvoljava te je opisan i razvoj tolerancije (34,54). Kod svih korištenih dijeta je potrebno praćenje bolesnika od strane dijetetičara kako ne bi postojale deficijencije određenih nutrijenata (6). Kvaliteta života bolesnika, ponajviše djece i adolescenata na dijeti je smanjena što je i podrobnije objašnjeno u komplikacijama (55).

Eliminacijske dijete ovise o suradljivosti bolesnika osobno te je za njega potrebno imati i dodatno educirano osoblje u timu, nutricioniste i dijetetičare (34). Dijeta se s vremenom ukida kada i ako se uspiju pronaći uzročni alergeni. Namirnice koje se dokažu uzročnima se trajno isključuju iz prehrane te se to pokazalo korisno u smanjenju potrebe za farmakološkim liječenjem. Cilj liječenja je spriječiti progresiju bolesti i njene komplikacije. Iz tog razloga, kod bolesnika koji su manje suradljivi, bitno je početi s farmakološkim liječenjem jer ono zahtijeva manje truda i suradljivosti od pridržavanja dijete.

Farmakološko liječenje EoE uključuje terapiju inhibitorima protonske pumpe i topikalnu terapiju kortikosteroidima najčešće u formi orodispenzibilnih tableta, (Slika 6).

Prva linija farmakološkog liječenja su inhibitori protonske pumpe (IPP) (1). Bolesnici s EoE koji odgovaraju poboljšanjem na terapiju inhibitorima protonske pumpe su do europskih smjernica iz 2017.g. bili predmetom rasprave zdravstvene zajednice te ih se isključivalo iz dijagnoze EoE. Obzirom da ih se ne može razlikovati od ostalih bolesnika s EoE na histološkoj, molekularnoj ili genetskoj razini, uvršteni su u spektar EoE (1,11). U EoE bolesnika, integritet sluznice je poremećen, što omogućuje veću propusnost za male molekule i alergene. Transepitelni električni otpor je smanjen a međustanični prostori prošireni. Inhibitori protonske pumpe djelomično djeluju na poboljšanje sluzničnog integriteta i u zaštiti sluznice u bolesnika koji su reaktivni na same IPP. Ti bolesnici se u literaturi nazivaju PPI-REE (56). Vjerojatnost povoljnog odgovora na terapiju IPP-ima u EoE bolesnika je izrazito individualan i u studijama se kreće u širokom rasponu od 20 do 80% bolesnika (3). Trenutno nije poznat način kojim bi odredili unaprijed mogući odgovor na lijek te se on empirijski utvrđuje. Ispituje se moguća korelacija ekspresije gena za kalijev kanal Kir2.1 koji je potencijalno snižen u PPI-REE bolesnika (57). Bolesnici s alergijskim rinitisom i CYP2C19 brzi metabolizatori su skupina s povećanim rizikom lošijeg odgovora na terapiju IPP (58). Bolesnici u kojih je prisutan i GERB, imaju veću vjerojatnost poboljšanja liječenjem s IPP (1). Inhibitori protonske pumpe imaju više učinaka. Najčešće korišteni učinak je antisekretorni kojim se povisuje pH i smanjuje oštećenje sluznice (1). IPP djeluju protuupalno putem antioksidativnog djelovanja i djelovanja na upalne, endotelne i epitelne stanice te mikrobiotu probavnog sustava (1,25). U EoE, bolesti s Th2 posredovanom upalom, inhibitori protonske pumpe smanjuju ekspresiju Th2 citokina, ranije spomenutog eotaksina 3 (59).

Europske smjernice preporučaju u odraslih peroralnu primjenu dnevne definirane doze (20-40 miligrama (mg) omperazola ili ekvivalenta), dva puta dnevno kroz 8 tjedana (11). Kod djece je doza 1mg/kg dva puta dnevno. U onih koji dobro reagiraju mogu se koristiti najmanje doze za održavanje (11). U praćenju uspješnosti liječenja, potrebne su višestruke biopsije (1). Remisija u histološkom nalazu je vidljiva nakon 8-12 tjedana liječenja inhibitorima protonske pumpe. Simptomi EoE se poboljšavaju bez obzira na moguću perzistenciju eozinofilije (1). Pri upotrebi IPP-a dokazano je osim smanjenja eozinofila, i smanjenje ekspresije eotaksina 3, IL-13 i IL-5 cijelom dužinom jednjaka bolesnika (59).

Topikalni kortikosteroidi (TCS) su druga linija farmakološkog liječenje EoE (1,11). Moguća je primjena formulacija namijenjenih za primjenu u dišni put. Pri tome je ranije bilo potrebno bolesnike podučiti kako progutati suspenzije i upuhe inhalatora (11). Novije i jednostavnije rješenje primjenjivo za EoE su orodispenzibilne tablete (60). Preporučljive su formulacije koje zbog svoje strukture dulje vrijeme održavaju izravan kontakt sa sluznicom jednjaka jer se time povećava učinkovitost lijeka. Iz tog razloga, viskozne formulacije su u prednosti nad progutanim upusima (61). Flutikazon 440-880 mikrograma (μg) 2 puta dnevno ili budezonid 1-2 mg 2 puta dnevno se preporučaju primjenjivati 8 tjedana za indukciju remisije (1). Za budezonid je rađeno ispitivanje razlike oblika primjene, u kojoj su orodispenzibilne tablete i viskozne suspenzije imale najvišu stopu remisije (11). 80% bolesnika je iskazalo prednost primjene u obliku orodispenzibilnih tableta. Kronična terapija kortikosteroidima u svrhu održavanja bolesti se smatra uspješnom, ali njihove doze još nisu u potpunosti razjašnjene i skupno opisane (11,62). Indikacije za dugoročno održavanje su: stenoza jednjaka, povratak simptoma nakon prestanka terapije, ponavljajuće impakcije hrane, komorbiditeti koji povećavaju rizik u endoskopiji i dilataciji, spontana i/ili ijetrogena perforacija (25). Povratak eozinofilije jednjaka unatoč kroničnoj terapiji nije neuobičajen (34). Meta analiza topikalnih kortikosteroida budezonida i flutikazona pokazuju superiornost u odnosu na placebo u smanjivanju eozinofilije, endoskopskih promjena i simptoma bolesnika. Orodispenzibilna tableta budezonida Jorveza® se drži na jeziku u vrijeme kada se ne planira idućih par sati jesti ili piti ništa što bi je moglo isprati s površine jednjaka. Preporučljivo je uzimanje terapije nakon pranja zubiju prije spavanja kako bi djelovala tijekom noći. Tijekom sna nema konzumacije jela i pića, osoba stvara manje sline i rjeđe guta, što čini budezonid dulje dostupnim na jednjaku (6). Klinička ispitivanja su pokazala

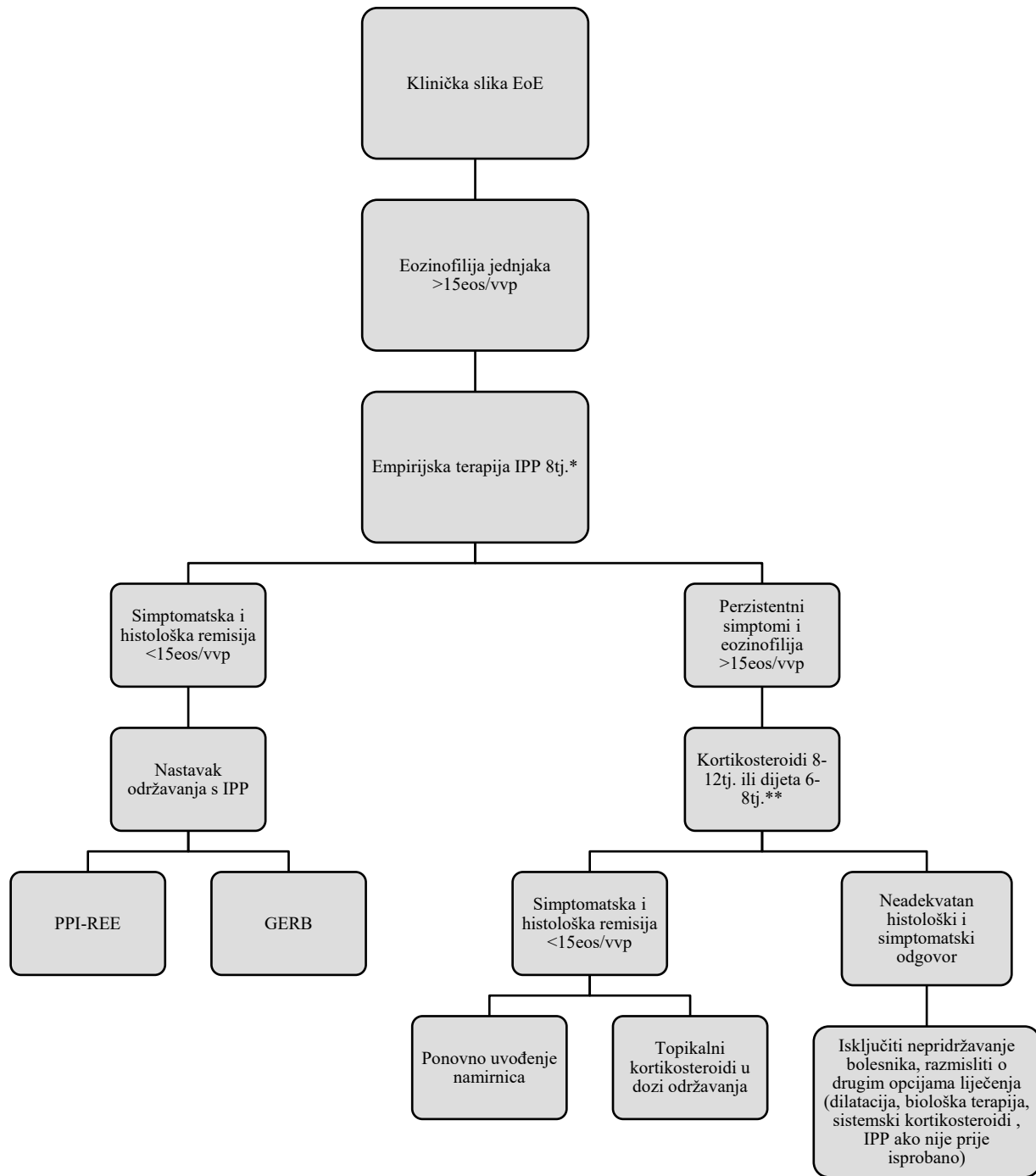
djelotvornost nakon 12 tjedana u 85% bolesnika u obliku remisije simptoma i nestanka eozinofilije. Najčešća je nuspojava oralna kandidijaza u 5% bolesnika (60). Adrenalna kriza nije uobičajena te nije primijećen utjecaj terapije na rast bolesnika (63,64). Sistemski kortikosteroidi se ne upotrebljavaju, nemaju terapijsku prednost a nose sa sobom teže i više nuspojava (6). Istraživanje iz 2016.g. je pokazalo učinkovitost liječenja budezonidom gdje je 23% bolesnika nakon 8 tjedana IPP-a odgovorilo na terapiju, a uz dodatak eliminacijske dijetе 69% bolesnika. U ispitivanju je prikazano kako je liječenje isključivo budezonidom imalo učinak u 92% ispitivanih (65).

Mnoštvo podataka ukazuje na povezanost atopija i EoE (15). Mogućnost aeroalergena da potaknu i dovedu do pogoršanja i progresije EoE govori u prilog mogućeg smjera liječenja aeroalergenom imunoterapijom bolesnika s EoE kao adjuvantnog liječenja (34). Zbog bliske povezanosti atopijskih bolesti, moguće je da se i EoE može bolje kontrolirati kada su komorbiditeti kao što su astma, alergijski rinitis i atopijski dermatitis dobro kontrolirani (15,34,66).

Kronična upala sluznice jednjaka dovodi do strukturalnih promjena jednjaka u obliku fibroze i suženja lumena. Čimbenici rizika za strikture su dob bolesnika i duljina trajanja simptoma (8,67). Pri promjeru lumena manjem od 13mm se javljaju simptomi disfagije, a promjer manji od 17mm može predvidjeti rizik za impakciju hrane (68). Dilatacija jednjaka se izvodi balonom ili Savary-Gilliard dilatatorom. Suženje i duljina strikture određuje metodu koja se koristi. Ukoliko je suženje kratko, duljine 1-2cm, širenje balonom je metoda izbora. Savary-Gilliard dilatator je metoda izbora pri dužim suženjima jednjaka (69). EndoFLIP je korisna dijagnostička metoda u obradi pri planiranju dilatacije (1,70). Dilataciju je potrebno izvoditi postupno, upotrebljavajući pravilo broja 3, gdje se ne upotrebljava više od 3 veličine dilatatora razlike od 2mm u promjeru po terapiji ukoliko je prisutan umjeren do jak otpor. Dilatacija se izvodi učestalo, nekoliko terapija svaka 2-3 tjedna. Strategija dilatacije ovisi o početnim simptomima i inicijalnom promjeru lumena jednjaka u svrhu smanjenja proceduralnih komplikacija (25). Ciljni promjer lumena je 17mm (6). Endoskopska dilatacija u 95% EoE bolesnika s strikturama i suženjem lumena dovodi do neposrednog olakšanja simptoma što potvrđuje da je suženje lumena glavni izvor simptoma u bolesnika (70).

Mehanička dilatacija nema djelovanje na podliježeću, eozinofilima posredovanu, kroničnu upalu te su iz tog razloga potrebne opetovane dilatacije (1,34). 58% bolesnika među praćenima je bilo potrebno više od jedne dilatacije (71). Konkomitantna farmakološka ili dijetetska terapija uz potrebite endoskopske dilatacije smanjuje učestalost dilatacija (67). Promijenjena stijenka i funkcija jednjaka dovodi do povećanog frigiditeta stijenke. Moguće komplikacije procedure su perforacija jednjaka te češće prisutna nuspojava, umjerena postproceduralna bol u prsima. Stopa komplikacija je 5%, najčešće u obliku postproceduralne boli (71). Unatoč mogućim komplikacijama, stopa ozbiljnih komplikacija uzrokovanih endoskopskom dilatacijom je manja od 1% (67,72).

Kronični progresivni tijek bolesti zahtijeva doživotno praćenje i liječenje kako bi se izbjegle komplikacije i povratak bolesti (34). Kratkoročno olakšanje simptoma se nužno ne podudara sa smanjenjem upalnog procesa (6). Pristup liječenju je trenutačno nestandardiziran i razlikuje se u ovisnosti o liječnikovom iskustvu. Pri boljem poznavanju bolesti, njezinim uzrocima i fenotipovima, bolje će i jednostavnije biti odrediti uzroke koje je moguće modificirati dijetom ili lijekovima. Prediktori terapijskog odgovora su ženski spol i početni odgovor na terapiju (62). Praćenje i liječenje može utjecati na subepitelnu fibrozu jednjaka te smanjiti stopu impakcije bolusa (34). Bolesnici koji pri inicijalnoj obradi imaju postojeće strikture jednjaka slabije odgovaraju na kortikosteroidnu terapiju i zahtijevaju opetovane endoskopske dilatacije (34). Korištenjem upitnika kao što je EEsAi upitnik, moguće je predvidjeti očekivani odgovor i potrebu za ponavljanim endoskopijama te time umanjiti trošak (6).



Slika 6: Predloženi algoritam liječenja

*autori (34) navode kako je empirijskoj terapiji IPP-om ravnopravno započinjanje liječenja kortikosteroidima ili dijetom**

Prema Kalauz i Škrlec 2012. (73) i Gonsalves i sur. 2020. (34)

11. KOMPLIKACIJE

Komplikacije EoE koje su češće su zastoj u rastu djece, impakcija hrane i opstrukcija jednjaka. Uz njih mogu biti prisutne: strukturne upalne promjene, dismotilitet jednjaka, perforacija jednjaka, plin u hepatalnom portalnom venskom prostoru, disekcija s lažnim lumenom jednjaka, promjene slične ahalaziji i insuficijencija nadbubrežne žlijezde (2).

EoE je kronična bolest koja prema kvaliteti života vezanoj uz zdravlje (HRQoL) smanjuje kvalitetu života vezanu za zdravlje bolesnicima i njihovim obiteljima (74,75). Nije uočeno skraćenoje životnog vijeka (2). Bolesnici s EoE i drugim disfunkcijama jednjaka podižu kvalitetu života promjenom navika hranjenja. Kod EoE bolesnika nastaju bihevioralne prilagodbe kao što su sporije i opreznije hranjenje (1).

Kronični tijek upalne bolesti dovodi do nepovratnih strukturalnih promjena tkiva jednjaka i suženja lumena jednjaka zbog fibroze tkiva. Te promjene dovode do rigiditeta stijenke i poremećene funkcije jednjaka. Kronična upala u EoE se ne povezuje s nastankom karcinoma jednjaka (2,6,33,34). Striktura jednjaka su prisutne u desetine bolesnika te je potrebno liječenje (6). Kronične strukturalne promjene dovode do djelomične ili potpune opstrukcije jednjaka i/ili impakcije hrane u jednjaku. Oba stanja su hitna te se preporuča u obradi isključiti EoE (1,2,34). Endoskopskom ekstrakcijom bolusa ili potiskivanjem bolusa u želudac se rješava akutna opstrukcija tijekom koje je bitno osigurati dišni put. Rijetka komplikacija procedure je i perforacija jednjaka koju ćemo obraditi u nastavku teksta (6). Rana i uspješna terapija EoE može dovesti do poboljšanja i spriječiti daljnje promjene jednjaka te time smanjiti rizik za impakciju bolusa.

Komplikacije EoE u djece su uzrokovane simptomima bolesti te je kod novorođenčadi i male djece uočen zastoj u rastu (76). Djeca koja su zbog ove bolesti bolnički liječena češće imaju probleme psihosocijalne prilagodbe i poremećaje u prehrani (55,74).

Perforacija jednjaka je rijetka, ali ozbiljna komplikacija EoE (6,77,78). Liacouras i suradnici (6) navode kako je EoE najčešći uzrok spontane perforacije jednjaka. Eozinofilni infiltrat koji uzrokuje sluzničnu upalu jednjaka dovodi do remodeliranja jednjaka. To remeti integritet, ali i motilitet jednjaka i dovodi do impakcije bolusa što u konačnici može progredirati u spontanu ili

ijatrogeni perforaciju jednjaka. Tome pridonosi i fragilnost same stijenke u bolesnika s EoE. Mjesta perforacije su mala i višestruka (6). Nakon dijagnosticiranja perforacije jednjak se stentira, antibiotska terapija se primjenjuje i intravenska prehrana se uvodi do prestanka znakova medijastinalne upale (77). U rijetkim slučajevima potrebe, perforacije se liječe kirurški. Povraćanje uzrokovano dismotilitetom u EoE bolesnika može biti uzrok perforacije jednjaka što se u tim okolnostima naziva Boerhaave sindrom. Svim bolesnicima s Boerhaave sindromom, koji prema kliničkoj slici, dobi i spolu odgovaraju EoE značajkama, treba u diferencijalnu dijagnozu uvrstiti EoE (2,6,78,79).

Promjene nalik ahalaziji mogu nastati kao komplikacije EoE (2,4,80,81). Ahalazija je poremećaj peristaltike jednjaka uzrokovan oštećenjem mijenteričkog pleksusa. Poremećaj se očituje kao nepotpuna relaksacija donjeg jednjačnog sfinktera. Sama povezanost ahalazije i EoE nije u potpunosti razjašnjena. Smatra se da u EoE mioaktivni i neuroaktivni proizvodi eozinofila mogu poremetiti peristaltiku jednjaka i uzrokovati opuštanje donjeg sfinktera jednjaka. Moguće je i da ahalaziju uzrokuje oštećenje intramuralnih neurona citotoksičnim proizvodima eozinofila u EoE (80).

Rijetka komplikacija EoE je unutarsluznična disekcija stijenke jednjaka (82,83). Dolazi do odvajanja sluznice i/ili podsluznice od mišićnih slojeva čime se stvara lažni lumen u stijenci jednjaka. Povećan je rizik za iatrogeno stvaranje disekcije endoskopskim manipulacijama jednjaka u bolesnika s EoE zbog promijenjene strukture te rigiditeta stijenke jednjaka (2).

12. ZAHVALE

Zahvaljujem svojem mentoru, prof. dr. sc. Nevenu Ljubičiću na svesrdnoj podršci i pomoći u pripremi ovog rada.

Posebnu zahvalnost dugujem svojim roditeljima Snježani i Nikoli i sestri Nini bez čije nesebične podrške i ljubavi ne bih mogla doći do ovog trenutka.

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

I za kraj, zahvalila bih i samoj sebi. Poštovanje i vrednovanje vlastitog truda omogućuje da poštujete ljude oko sebe.

13. LITERATURA

1. Surdea-Blaga T, Popovici E, Fadgyas Stănculete M, Dumitrascu DL, Scarpignato C. Eosinophilic Esophagitis: Diagnosis and Current Management. *J Gastrointest Liver Dis.* 2020;29(1):85–97.
2. Khan S, Guo X, Liu T, Iqbal M, Jiang K, Zhu L, i sur. An Update on Eosinophilic Esophagitis: Etiological Factors, Coexisting Diseases, and Complications. *Digestion.* 2020;1–15.
3. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, i sur. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology.* 2018;155(4):1022–33.
4. Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology.* 1978;74(6):1298–301.
5. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci.* 1993;38(1):109–16.
6. Attwood SE. Overview of eosinophilic oesophagitis. *Br J Hosp Med (Lond).* 2019;80(3):132–8.
7. Dellon ES, Erichsen R, Baron JA, Shaheen NJ, Vyberg M, Sorensen HT, i sur. The increasing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis outpaces changes in endoscopic and biopsy practice: national population-based estimates from Denmark. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(7):662–70.
8. Wilson JM, McGowan EC. Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38(1):125–39.
9. Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, Shaheen NJ, Kappelman MD. Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(4):589–96.

10. Arias Á, Pérez-Martínez I, Tenías JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(1):3–15.
11. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur Gastroenterol J.* 2017;5(3):335–58.
12. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2018;154(2):319–32.
13. Jensen ET, Shah ND, Hoffman K, Sonnenberg A, Genta RM, Dellon ES. Seasonal variation in detection of oesophageal eosinophilia and eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(4):461–9.
14. Jensen ET, Hoffman K, Shaheen NJ, Genta RM, Dellon ES. Esophageal eosinophilia is increased in rural areas with low population density: results from a national pathology database. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(5):668–75.
15. Capucilli P, Hill DA. Allergic Comorbidity in Eosinophilic Esophagitis: Mechanistic Relevance and Clinical Implications. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57(1):111–27.
16. Kinoshita Y, Oouchi S, Fujisawa T. Eosinophilic gastrointestinal diseases - Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Allergol Int.* 2019;68(4):420–9.
17. Jensen ET, Dellon ES. Environmental factors and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(1):32–40.
18. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology.* 1995;109(5):1503–12.
19. Wilson JM, Li R-C, McGowan EC. The Role of Food Allergy in Eosinophilic Esophagitis. *J Asthma Allergy.* 2020;13:679–88.

20. Benitez AJ, Hoffmann C, Muir AB, Dods KK, Spergel JM, Bushman FD, i sur. Inflammation-associated microbiota in pediatric eosinophilic esophagitis. *Microbiome*. 2015;3:23.
21. Dellon ES. The Esophageal Microbiome in Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2016;151(2):364–5.
22. Hiremath G, Shilts MH, Boone HH, Correa H, Acra S, Tovchigrechko A, i sur. The Salivary Microbiome Is Altered in Children With Eosinophilic Esophagitis and Correlates With Disease Activity. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(6).
23. Harris JK, Fang R, Wagner BD, Choe HN, Kelly CJ, Schroeder S, i sur. Esophageal microbiome in eosinophilic esophagitis. *PLoS One*. 2015;10(5).
24. Mennini M, Tambucci R, Riccardi C, Rea F, De Angelis P, Fiocchi A, i sur. Eosinophilic Esophagitis and Microbiota: State of the Art. *Front Immunol*. 2021;12.
25. Gómez-Aldana A, Jaramillo-Santos M, Delgado A, Jaramillo C, Lúquez-Mindiola A. Eosinophilic esophagitis: Current concepts in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2019;25(32):4598–613.
26. Davis BP, Rothenberg ME. Mechanisms of Disease of Eosinophilic Esophagitis. *Annu Rev Pathol*. 2016;11:365–93.
27. O’Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, i sur. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):333–45.
28. Ryu S, Lee KH, Tizaoui K, Terrazzino S, Cargnin S, Effenberger M, i sur. Pathogenesis of Eosinophilic Esophagitis: A Comprehensive Review of the Genetic and Molecular Aspects. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19).
29. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, Boyd JT, Sheridan R, He H, i sur. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis esophagus*. 2017;30(3):1–8.

30. Lyles J, Rothenberg M. Role of genetics, environment, and their interactions in the pathogenesis of eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Immunol*. 2019;60:46–53.
31. Jensen ET, Eluri S, Lebwohl B, Genta RM, Dellon ES. Increased Risk of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis in Patients With Active Celiac Disease on Biopsy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(8):1426–31.
32. Kottyan LC, Maddox A, Braxton JR, Stucke EM, Mukkada V, Putnam PE, et al. Genetic variants at the 16p13 locus confer risk for eosinophilic esophagitis. *Genes Immun*. 2019;20(4):281–92.
33. Syed A, Maradey-Romero C, Fass R. The relationship between eosinophilic esophagitis and esophageal cancer. *Dis esophagus*. 2017;30(7):1–5.
34. Gonsalves NP, Aceves SS. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):1–7.
35. Shaheen NJ, Mukkada V, Eichinger CS, Schofield H, Todorova L, Falk GW. Natural history of eosinophilic esophagitis: a systematic review of epidemiology and disease course. *Dis esophagus*. 2018;31(8).
36. Ukleja A, Shiroky J, Agarwal A, Allende D. Esophageal dilations in eosinophilic esophagitis: a single center experience. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9549–55.
37. Fujiwara Y. Symptom-based diagnostic approach for eosinophilic esophagitis. *J Gastroenterol*. 2020;55(9):833–45.
38. Fillon SA, Harris JK, Wagner BD, Kelly CJ, Stevens MJ, Moore W, et al. Novel Device to Sample the Esophageal Microbiome—The Esophageal String Test. *PLoS One*. 2012;7(9).
39. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut*. 2013;62(4):489–95.
40. Martín Martín L, Santander C, Lopez Martín MC, Espinoza-Ríos J, Chavarría-Herbozo C,

- Gisbert JP, i sur. Esophageal motor abnormalities in eosinophilic esophagitis identified by high-resolution manometry. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(9):1447–50.
41. Singla MB, Moawad FJ. An Overview of the Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7(3):155.
 42. Teoh T, Mill C, Chan E, Zimmer P, Avinashi V. Liberalized Versus Strict Cow's Milk Elimination for the Treatment of Children with Eosinophilic Esophagitis. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019;2(2):81–5.
 43. McGowan EC, Platts-Mills TAE, Wilson JM. Food allergy, eosinophilic esophagitis, and the enigma of IgG4. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(6):563–4.
 44. Anyane-Yeboah A, Wang W, Kavitt RT. The Role of Allergy Testing in Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;14(8):463–9.
 45. Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, Ying J, Boynton KK, Fang JC, i sur. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):759–66.
 46. Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1639–48.
 47. Fahey LM, Chandramouleeswaran PM, Guan S, Benitez AJ, Furuta GT, Aceves SS, i sur. Food allergen triggers are increased in children with the TSLP risk allele and eosinophilic esophagitis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018;9(3):139.
 48. Gonsalves N, Yang G-Y, Doerfler B, Ritz S, Ditto AM, Hirano I. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology*. 2012;142(7):1451–5.
 49. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, Rodríguez-Sánchez J, Sanchez-Cazalilla M, Lucendo AJ. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1093–9.

50. Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-Garcia A, i sur. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1365–72.
51. Kagalwalla AF, Wechsler JB, Amsden K, Schwartz S, Makhija M, Olive A, i sur. Efficacy of a 4-Food Elimination Diet for Children With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(11):1698–707.
52. Doerfler B, Bryce P, Hirano I, Gonsalves N. Practical approach to implementing dietary therapy in adults with eosinophilic esophagitis: the Chicago experience. *Dis esophagus*. 2015;28(1):42–58.
53. Wang R, Hirano I, Doerfler B, Zalewski A, Gonsalves N, Taft T. Assessing Adherence and Barriers to Long-Term Elimination Diet Therapy in Adults with Eosinophilic Esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(7):1756–62.
54. Leung J, Hundal NV, Katz AJ, Shreffler WG, Yuan Q, Butterworth CA, i sur. Tolerance of baked milk in patients with cow’s milk-mediated eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1215-16.
55. Harris RF, Menard-Katcher C, Atkins D, Furuta GT, Klinnert MD. Psychosocial dysfunction in children and adolescents with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(4):500–5.
56. van Rhijn BD, Weijnenborg PW, Verheij J, van den Bergh Weerman MA, Verseijden C, van den Wijngaard RMJGJ, i sur. Proton pump inhibitors partially restore mucosal integrity in patients with proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia but not eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(11):1815–23.
57. Wen T, Dellon ES, Moawad FJ, Furuta GT, Aceves SS, Rothenberg ME. Transcriptome analysis of proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia reveals proton pump inhibitor-reversible allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(1):187–97.
58. Molina-Infante J, Rodriguez-Sanchez J, Martinek J, van Rhijn BD, Krajciova J, Rivas MD, i sur. Long-Term Loss of Response in Proton Pump Inhibitor-Responsive

- Esophageal Eosinophilia Is Uncommon and Influenced by CYP2C19 Genotype and Rhinoconjunctivitis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(11):1567–75.
59. Molina-Infante J, Rivas MD, Hernandez-Alonso M, Vinagre-Rodríguez G, Mateos-Rodríguez JM, Dueñas-Sadornil C, i sur. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia correlates with downregulation of eotaxin-3 and Th2 cytokines overexpression. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(8):955–65.
 60. Lucendo AJ, Miehle S, Schlag C, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J, i sur. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2019;157(1):74–86.
 61. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, Woodward K, Whitlow AB, Hores JM, i sur. Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2012;143(2):321–4.
 62. Collins CA, Palmquist J, Proudfoot JA, Qian A, Wangberg H, Khosh-Hemmat E, i sur. Evaluation of long-term course in children with eosinophilic esophagitis reveals distinct histologic patterns and clinical characteristics. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(4):1050–7.
 63. Jensen ET, Huang KZ, Chen HX, Landes LE, McConnell KA, Almond MA, i sur. Longitudinal Growth Outcomes Following First-line Treatment for Pediatric Patients With Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(1):50–5.
 64. Philpott H, Dougherty MK, Reed CC, Caldwell M, Kirk D, Torpy DJ, i sur. Systematic review: adrenal insufficiency secondary to swallowed topical corticosteroids in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(8):1071-1078.
 65. Philpott H, Nandurkar S, Royce SG, Thien F, Gibson PR. A prospective open clinical trial of a proton pump inhibitor, elimination diet and/or budesonide for eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(9):985–93.
 66. Spergel J, Aceves SS. Allergic components of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin*

- Immunol. 2018;142(1):1–8.
67. Lucendo AJ, Molina-Infante J. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: risks, benefits, and when to do it. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(4):226–32.
 68. Carlson DA, Hirano I. Narrow-caliber esophagus of eosinophilic esophagitis: difficult to define, resistant to remedy. *Gastrointest Endosc.* 2016;83(6):1149-50.
 69. Katzka DA. Esophageal Dilation as the Primary Treatment for Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol Hepatol.* 2019;15(6):320–2.
 70. Carlson DA, Hirano I, Zalewski A, Gonsalves N, Lin Z, Pandolfino JE. Improvement in Esophageal Distensibility in Response to Medical and Diet Therapy in Eosinophilic Esophagitis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2017;8(10):119.
 71. Runge TM, Eluri S, Cotton CC, Burk CM, Woosley JT, Shaheen NJ, i sur. Outcomes of esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: Safety, efficacy, and persistence of the fibrostenotic phenotype. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(2):206–13.
 72. Moawad FJ, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Cantrell SE, Tmanova L, Douglas KM. Systematic review with meta-analysis: endoscopic dilation is highly effective and safe in children and adults with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(2):96–105.
 73. Kalauz M, Škrlec I. Eozinofilne gastrointestinalne bolesi. *Medicus.* 21(2_Gastroenterologija):215–21.
 74. DeBrosse CW, Franciosi JP, King EC, Butz BKB, Greenberg AB, Collins MH, i sur. Long-term outcomes in pediatric-onset esophageal eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):132–8.
 75. Mukkada V, Falk GW, Eichinger CS, King D, Todorova L, Shaheen NJ. Health-Related Quality of Life and Costs Associated With Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(4):495–503.
 76. Paquet B, Bégin P, Paradis L, Drouin E, Des Roches A. High rate of failure to thrive in a

- pediatric cohort with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(1):73-74.
77. Issa D, Alwatari Y, Smallfield GB, Shah RD. Spontaneous transmural perforation in eosinophilic esophagitis: RARE case presentation and role of esophageal stenting. *J Surg Case Rep.* 2019.
 78. Vernon N, Mohananey D, Ghetmiri E, Ghaffari G. Esophageal rupture as a primary manifestation in eosinophilic esophagitis. *Case Rep Med.* 2014;2014:673189.
 79. Lucendo AJ, Friginal-Ruiz AB, Rodríguez B. Boerhaave's syndrome as the primary manifestation of adult eosinophilic esophagitis. Two case reports and a review of the literature. *Dis esophagus.* 2011;24(2):11–5.
 80. Spechler SJ, Konda V, Souza R. Can Eosinophilic Esophagitis Cause Achalasia and Other Esophageal Motility Disorders? *Am J Gastroenterol.* 2018;113(11):1594–9.
 81. Surdea-Blaga T, David L, Botan EC, Dumitrascu DL. Achalasia-like Changes in Eosinophilic Esophagitis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2019;28:146.
 82. Fianchi F, De Matteis G, Cianci R, Pizzoferrato M, Cardone S, Nicolazzi MA, i sur. Acute intramucosal dissection in eosinophilic esophagitis. *Clin J Gastroenterol.* 2019;12(6):525–9.
 83. Sgrò A, Betalli P, Battaglia G, Bardini R, Crivellaro MA, Svaluto G, i sur. An unusual complication of eosinophilic esophagitis in an adolescent: intramural esophageal dissection. *Endoscopy.* 2012;44:419–20.

14. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 5. srpnja 1996. godine u Zagrebu. Završila sam Osnovnu školu bana Josipa Jelačića u Zagrebu kao i opću gimnaziju uz skupinu predmeta na stranom jeziku X.gimnaziju „Ivan Supek“. Od 2013. do danas volontiram pri Gradskom društvu Crvenog križa Zagreb. Kroz volontiranje sudjelujem u brojnim humanitarnim i edukacijskim programima, ponajviše u provedbi programa prve pomoći za učenike zagrebačkih osnovnih i srednjih škola. 2015. godine sam upisala integrirani diplomski studij na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija sam bila demonstrator na Katedri za histologiju i embriologiju. 2018. godine sam postala članica Udruge StEPP (Studentska ekipa prve pomoći) u kojoj sam od 2019.g. do danas članica Upravnog odbora. S Udrugom sam imala priliku organizirati i voditi niz edukacija iz područja hitne medicine namijenjenih studentima medicine i stomatologije. Također, sudjelujem u organizaciji i provedbi nacionalne javnozdravstvene kampanje Oživi me u suradnji sa Zakladom Hrvatska kuća srca te pod stručnim vodstvom Hrvatskog kardiološkog društva. Za spomenutu sam kampanju primila Rektorovu nagradu Sveučilišta u Zagrebu u akademskoj godini 2017./2018. u kategoriji za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici. Nagrađena sam stipendijom za izvrsnost Studentskog zbora Sveučilišta u Zagrebu u akademskoj godini 2018./2019. Tijekom pandemije COVID-19 sam sudjelovala kao članica Udruge StEPP u organizaciji i provedbi projekta Obitelj na dar u KB Dubrava.