

Eozinofilik Özofajit; Güncel Tanı ve Tedavi

Current Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis

© Binnur PINARBAŞI ŞİMŞEK

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

Özet • Eozinofilik özofajit; özofageal mukozada eozinofil infiltrasyonu ve özofageal semptomlarla karakterize kronik, progressif, immün aracıli inflamatuvar bir hastalıktır. Sıklığı giderek artmakta olup, pediatrik ve erişkin popülasyonda farklı klinik yakınmalarla prezente olur. Tanı, ayırıcı tanı ve tedaviye cevabın izlenmesinde endoskopik inceleme ve histopatolojik bulgular büyük önem taşır. Tedavisinde medikal tedavi (proton pompa inhibitörleri, topikal kortikosteroidler, anti-interlökin antikor ilaçlar), eliminasyon diyetleri ve endoskopik dilatasyon tedavileri uygulanmaktadır. Kronik ve progressif bir hastalık olup, hastalık nüksü ve komplikasyonlarını önlemek için, uzun süreli takip ve tedavi gerektirir.

Anahtar kelimeler: Eozinofilik özofajit, disfaji, gıda takılması, eliminasyon diyeti

Abstract • Eosinophilic esophagitis; It is a chronic, progressive, immune-mediated inflammatory disease characterized by eosinophil infiltration in the esophageal mucosa and esophageal symptoms. Its frequency is gradually increasing and it presents with different clinical complaints in the pediatric and adult population. Endoscopic examination and histopathological findings have an important place in diagnosis, differential diagnosis and monitoring the response to treatment. Medical treatment (proton pump inhibitors, topical corticosteroids, anti-interleukin antibody drugs), elimination diets and endoscopic dilation treatments are applied in management eosinophilic esophagitis. It is a chronic and progressive disease and requires long-term follow-up and treatment to prevent disease recurrence and complications.

Key words: Eosinophilic esophagitis, dysphagia, food impaction, elimination diet

GİRİŞ

Eozinofilik özofajit (EoE); özofagus mukozasının eozinofil predominant inflamasyonu ve özofageal semptomlarla karakterize, kronik, progressif, immün aracıli, infamatuar bir hastalıktır. Hastalık ilk olarak 1977 yılında Dobbins tarafından pediatrik hastalarda eozinofilik gastritin özofageal tutulumu olarak bildirilmiş (1); 1990'ların başında Attwood ve Straumann tarafından ayrı bir klinik antite olarak tanımlanmıştır (2,3). Hastalığın son iki dekatta pediatrik ve erişkin hastalarda çok daha sık görülmeye başlamasıyla tanınma oranı da

artmış; tanıdaki karmaşaları gidermek amacıyla kılavuzlar geliştirilmiştir. İlk tanı ve tedavi kılavuzu 2007 yılında yayınlanmış (4) ve güncellemeler ile geliştirilerek 2020 yılından sonra yeni tanı ve tedavi kılavuzları düzenlenmiştir (5). Kronik özofajitin, gastroözofageal reflü hastalığından (GÖRH) sonraki ikinci en sık nedeni EoE olarak düşünülmektedir. Geçmiş yıllarda EoE tanısında - proton pompası inhibitörü (PPI) ile tedaviye rağmen, özofageal eozinofilinin sebat etmesi - bir tanı kriteri olarak değerlendirilmekte iken, son on yılda yapı-

lan çalışmalar bu bilginin tanı kriteri olmaktan çıkartılmasını sağlamıştır. Eozinofilik özofajitli hastalarda özofagus eozinofilisinin yüksek doz PPI'ya yanıt verebildiği ancak GÖRH ile ilişkili bir antite olmadığı belirtilerek, EoE kriterlerini karşılayan ancak PPI tedavisine semptomatik ve histolojik yanıt veren özofagus eozinofilisi olan hastaları tanımlamak için "proton pompa inhibitörlerine duyarlı özofageal eozinofili (PPI-REE)" adlandırması yapılmış ve bu antitenin EoE'nin yeni bir alt tipi olduğu bildirilmiştir (6).

EPİDEMİYOLOJİ

Eozinofilik özofajitin prevalansı ve insidansı hızla artmaktadır. Tanı alanındaki gelişmeler ve farkındalıktaki artışın katkısı büyük olsa da, EoE vaka sayılarındaki artış, biyopsi ve tespitteki artışları geride bırakmıştır. Danimarka'da 1997-2012 yılları arasında insidans 19.5 kat artış varken, özofagus biyopsisi yapılma oranında yalnızca 1.9 kat artış olduğu gösterilmiştir (7). Çoğu insidans ve prevalans verileri, ağırlıklı olarak beyaz nüfusa ilişkin çalışmalardan elde edilmiştir ve hastaların %95'i beyaz ırka mensuptur. En yüksek insidans (yılda 100 000'de 5-20 yeni vaka) ve prevalans (100 000 yetişkinde 9.5-58.9 kişi) Kuzey Amerika ve Avrupa'dan bildirilmiştir (8-10). Calgary'de yapılan toplum temelli bir araştırmada, 2004'ten 2008'e kadar insidansın 100 000'de 2.1'den 10.7'ye, prevalansın ise 100 000'de 10.7'den 33.7'ye yükseldiği (11), İspanya'nın Castilla-La Mancha bölgesinde 2011 ile 2017 arasında insidans 100 000'de 10 vakada sabit kalırken, prevalansın 100 000'de 44.6'dan 111.9'a yükseldiği bildirilmiştir (12). Eozinofilik özofajit her yaşta insanı etkilerken, 5-14 ve 20-45 yaş arası kişilerde daha fazla sıklıkta görülmektedir. Soğuk iklimlerde prevalans daha yüksektir (13). Son çeyrek asırda insidansı artarken, artış erkeklerde daha fazladır (14), kadınlara göre 3-4 kat daha sık görülmektedir (15). Hastanın kendisinde ve/veya ailesinde astım, atopik dermatit gibi tip 2 inflamatuvar hastalık öyküsü yaygındır (16). Kardeşler arasında 64 kat EoE risk artışı bildirilmiştir (17).

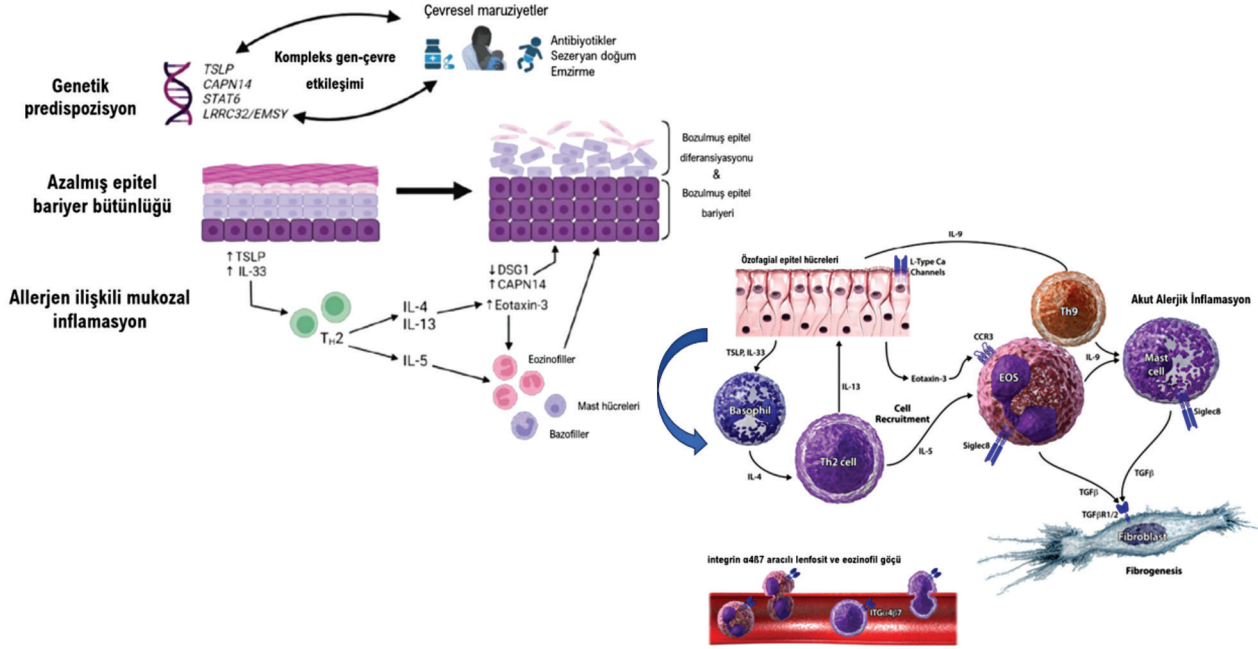
PATOGENEZ

Özofagus immünolojik olarak aktif bir organdır. Tetikleyici faktörlerin varlığı ve immüntolerans yetersizliği sonucunda EoE gelişmektedir. Patogenezinde genetik, çevresel maruziyetler, hücre patolojileri ve atopiden oluşan multifaktöriyel nedenler yer almaktadır. En önemli tetikleyici faktör; özofagus

epitelinin bariyer fonksiyonunun bozulması gibi görünmektedir (18). Yiyecekler, aeroallerjenler gibi bir antijene maruz kalma, atopide rol oynayan sitokinlerin up-regülasyonuna neden olur ve bu da eozinofilik özofajit transkriptomu olarak adlandırılan geniş bir gen grubunun ekspresyonunu arttıran inflamatuvar sitokinler dizisini tetikler (17,18). Hastaların yarısına yakınında eozinofil göçünde ve inflamasyonda önemli rol oynayan bir protein olan eotaksin-3'ü kodlayan gende mutasyon ve aşırı ekspresyon saptanmıştır. İnterlökin-13 (IL-13), özofagusun stratum korneumunda bulunan bir protein olan filaggrinde azalmaya neden olur; epitel hasarı ve allerjenlerin geçişinde artışa yol açar. Eozinofiller ve mast hücreleri tarafından üretilen transforme edici büyüme faktörü beta 1 (TGF- β 1); hücreler arası sıkı bağlantı proteini olan claudin seviyelerini azaltır; epitelyal bariyer disfonksiyonuna yol açar. TGF- β 'nin artan üretimi, fibroblastların toplanması, epitelyal-mezenkimal geçişin artması ve düz kas kontraksiyonunun artması ile özofagus duvarının fibrozisine neden olur (Şekil 1).

Genetik Faktörler

Patogenezde rolü olan genler, allerjik duyarlılaşma ve tip 2 bağışıklık bozukluklarında (astım, atopik dermatit ve allerjik rinit gibi) rol oynayan genlerle örtüşmektedir. Genom çalışmalarında (GWAS), EoE'ye katkıda bulunduğu gösterilen çok sayıda genetik duyarlılık lokusu tanımlanmıştır. Bunlar arasında ürünleri eozinofilik migrasyonu etkileyen CCL26/eotaksin-3 ve IL 13, T helper 2 (TH2) hücrelerini aktive eden [timik stromal lenfopöietin (TSLP)], bariyer fonksiyonunu etkileyen [Desmoglein 1 ve filaggrin] ve özofagusun yeniden şekillenmesini sağlayan [periostin] genler yer almaktadır (17-19). Calpain 14 (CAPN14), özofagusun skuamöz epitelinde yüksek düzeyde eksprese edilen, aktif EoE'de ekspresyonu artan ve IL-13 tarafından up-regüle edilen bir düzenleyici proteindir. Kültürlenmiş özofagus hücrelerinde CAPN14'ün aşırı ekspresyonunun, epitel bariyer fonksiyonunda bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir (20). Timik stromal lenfopöietin (TSLP), aktive edilmiş gastrointestinal, deri ve akciğer epitel hücreleri tarafından salınan, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını ve aktivasyonunu destekleyen ve daha sonra TH2 hücre farklılaşması ve göçünde rol oynayan faktörleri salgılayan bir sitokindir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında EoE'li bireylerden alınan özofagus biyopsilerinde yüksek TSLP seviyeleri saptanmış ve EoE riskiyle ilişkilendirilmiş en baskın



Şekil 1. EoE patogenezi: Çoğunluğu gen-gen ve gen-çevre etkileşimleri yoluyla etkili olan çoklu genetik risk lokusları (TSLP, CAPN14, STAT6 ve LRRC32/EMSY) EoE ile ilişkilendirilmiştir. EoE'de görülen bozulmuş epitel bariyer bütünlüğü ve bunu takip eden allerjen aracılı Th2 inflamasyonu, bu genetik polimorfizmlerden etkilenir ve kronik eozinofilik inflamasyona aracılık eder. (Kaynak 35'den modifiye edilmiştir).

genetik varyanttır (21). STAT6; IL-4 ve IL-13'e yanıt olarak fosforile edilen ve TH2 hücrelerinin gelişiminde önemli bir role sahip olan bir DNA bağlayıcı transkripsiyon faktörüdür. Sleiman ve ark.'ları tarafından biri CAPN14 ekspresyonunu indükleyebilen iki EoE'ye özgü STAT6 lokusu tanımlanmıştır (22).

Çevresel Faktörler

Batı ülkelerinde EoE prevalansındaki hızlı artış, EoE patogeneziinde çevresel faktörlerin kritik bir rol oynadığını düşündürmektedir; ancak bu faktörler kesin olarak tanımlanmamıştır. Dizigotik ikizlerin hastalık uyumu, ikiz olmayan kardeşlere göre 10 kat daha fazladır (23); bu durum hastalık riskini etkileyen erken yaşamda ortak maruziyetlerin olabileceğini düşündürmektedir. EoE hastalarının eşleri arasında da artan risk gözlenmiştir, bu durum EoE patogeneziinde ortak bir ortamın rolünü daha da desteklemektedir (24). Jensen ve ark.'ları, erken çocukluk döneminde antibiyotik kullanımının, sezaryen / preterm doğumun EoE gelişimi için risk oluşturduğunu bildirmişlerdir (25). Ayrıca, EoE gelişimine katkıda bulunan EoE'ye yatkınlık yaratan polimorfizmler (CAPN14 ve LOX283710/KLF13) ile emzirme ve yenidoğan döneminde

yoğun bakım ünitesinde kalış arasında da ilişki olduğunu düşündürülen veriler bulunmaktadır (26). On bir gözlem çalışmasının meta-analizinde *Helicobacter pylori* maruziyetinin EoE gelişimini %37 (OR: 0.63; 95% CI, 0.51-0.78) oranında azalttığı gösterilmiştir (27).

Allerji- Atopi

EoE'nin allerjik etiolojisini destekleyen önemli kanıtlar mevcuttur. EoE gelişme riskinin, immünglobulin E (IgE) aracılı besin allerjisi geçmişiyle bağlantılı olduğu ve EoE'li bireylerin hava yolu aşırı duyarlılığı riskinin arttığı gösterilmiştir (28). Eozinofilik özofajitte diyet tedavisinin başarısı, besin allerjine maruz kalma ile EoE arasında nedensel bir bağlantı kurulmasına yol açmıştır. İlk olarak Kelly ve meslektaşları, EoE tedavisinde elementel diyet tedavisini uygulamış ve hastaların diyetten besin antijenlerinin çıkarılmasıyla önemli ölçüde iyileştiğini göstermişlerdir (29). Bu veri, eliminasyon diyetlerinin kullanıldığı çok sayıda çalışma ile desteklenmiştir (30). Ayrıca tip-I IgE aracılı besin allerjisi olan hastalarda EoE prevalansının daha yüksek olması (%4.7'ye karşılık %0.04) da allerjik süreçlerin EoE patogeneziinde rolü olduğunu gösteren diğer önemli bir kanıttır (31).

Özofageal Epitel Bütünlüğünde Bozulma

Özofageal epitelin elektron mikroskobu ile ultrastrüktürel olarak değerlendirilmesine dayalı çalışmalarda, aktif EoE hastalarında, aktif olmayan EoE'li hastalar, reflü hastaları ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında dezmozomlarda azalma olduğu gösterilmiştir (32). Ayrıca, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında epitel hücreleri arasındaki hücreler arası boşluklarda kayda değer bir artış olduğu saptanmıştır. Endoskopi sırasında gerçekleştirilen mukozal impedans çalışmalarında, sağlıklı kontroller ve reflü hastaları ile karşılaştırıldığında EoE'li hastalarda impedansın azaldığı (ve dolayısıyla bariyer bütünlüğünün azaldığı) gösterilmiştir (33). Ancak, eozinofili derecesi ile mukozal impedansın korele olmadığı görülmüştür (34).

KLİNİK SEMPTOM ve BULGULAR

Klinik bulgular; eozinofil kaynaklı biyolojik aktif maddelerin oluşturduğu özofageal motor fonksiyon bozukluğu, yani dismotilite ile ilişkilidir. Semptomların şiddeti ile endoskopik ve histolojik aktivite korele değildir. Klinik prezentasyon pediatrik popülasyon ve erişkinlerde farklılık göstermektedir. Çocuklarda gelişme geriliği, bulantı-kusma, pirozis, beslenmeyi reddetme ve karın ağrısı ile başvuru daha sık iken, erişkinlerde başlıca yakınmalar disfaji, gıda takılması ("food impaction"), pirozis, göğüs ağrısıdır. Bu farklılığın nedeni; çocuklarda semptomların hastalığın inflamatuvar fazının bir sonucu olması ve yetişkinlerde muhtemelen hastalık süresiyle doğru orantılı olarak fibrostenotik faza ilerlemiş olmasıdır. Ancak bu durum tüm vakalar için geçerli değildir ve EoE'nin farklı klinik fenotipleri mevcut olabilir. Son çalışmalar, EoE'li yetişkinlerde göğüs ağrısı ve pirozisin dominant semptomlar olabileceğini ve küçük çocukların da disfaji ile başvurabileceğini göstermiştir (4,36). Semptomların heterojen olmasına yol açan bir diğer faktör de hastalar tarafından geliştirilen kompensatuvar davranışlardır. Hastalığın erken döneminde hastalar, likid yiyecekleri tercih etmek, iyice çiğnemek veya et gibi daha fazla disfajiye neden olan solid yiyeceklerden kaçınmak gibi başa çıkma stratejilerine başvurmakta, ancak tanı gecikmesi halinde tipik solid disfaji gelişmektedir. Toplam 200 yetişkin hastayı kapsayan bir çalışmada, tanıdaki gecikme süresi ortalama 6 yıl olarak bildirilmiştir (37).

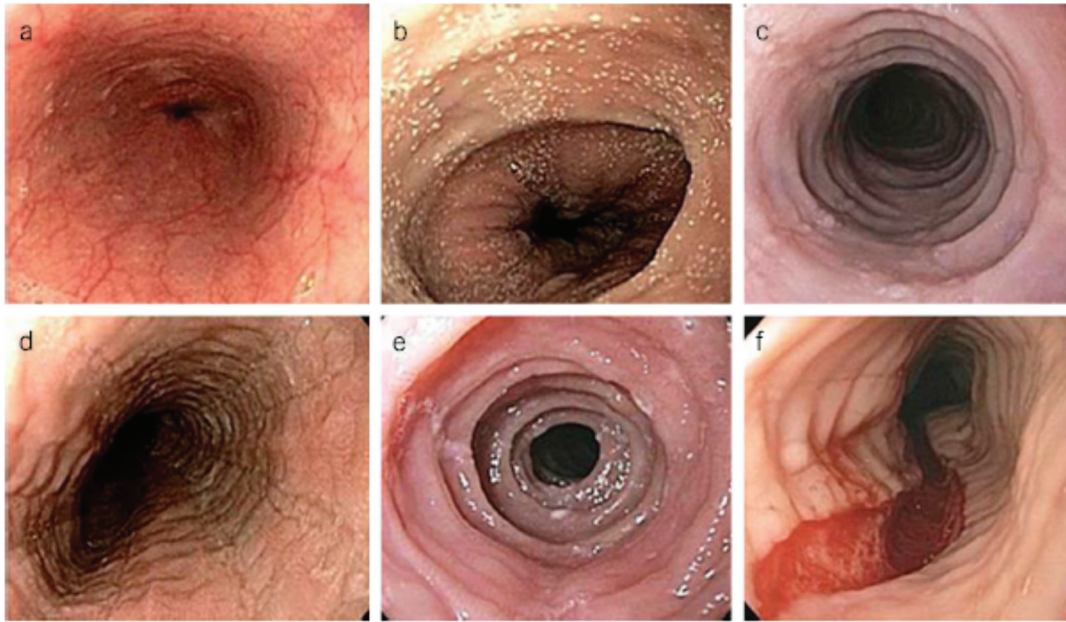
Epidemiyolojik çalışmalar, EoE hastalarında allerjik rinit (%57-%70), astım (%27-%60), atopik dermatit (%6-%46) ve IgE aracılı besin allerjisi (%24-%68) gibi diğer atopik hastalıkların birlikteliğinin de sık olduğunu göstermiştir (38). Bu nedenle, özellikle erişkin hastalarda disfaji ve diğer atopik durumların varlığı, EoE için klinik şüpheyi arttırmalıdır.

TANI

EoE'li hastalarda periferik kanda hafif eozinofili, kan total IgE seviyelerinde hafif artış saptanabilir (39). Tanı aşamasında spesifik gıda allerjileri ve çevresel allerjiler için deri testine dayalı bir değerlendirme de düşünülebilir. Ancak kan analizlerinin tanısız etkinliği düşüktür. Başlıca tanısız testler; endoskopik, histopatolojik ve radyolojik incelemeler, mukozal impedans, fonksiyonel lümen görüntülenmesi (endoFLIP) ve minimal invaziv özofageal örnekleme tekniklerinden oluşmaktadır.

Endoskopik Bulgular

Herhangi bir nedenle üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılanların % 2 - 6.5'inde ve disfaji nedeniyle yapılanların % 12 - 22'inde EoE saptanmaktadır (40). Klinik semptom ve bulguları olan hastalarda mukozanın doğrudan görüntülenmesinin yanı sıra histolojik inceleme için biyopsi alınması amacıyla endoskopi önerilir. Tipik endoskopik bulgular tüm olguların 1/3'ünde saptanabiliyorken, çocukların %34 kadarının görsel olarak özofagusu normal bulunmaktadır (41). EoE'li 4678 hastayı kapsayan meta-analizde başlıca endoskopik bulguların sirküler halkalar, lineer oluklar, subepitelial vasküler patern kaybı, striktürler, beyazımsı papüller ve özofagus çapında daralma olduğu bildirilmiştir (Resim 1) (42,43). Distal özofagustaki eozinofilik infiltrasyon GÖRH'ye de bağlı olabileceğinden, EoE şüphesi olan hastalarda biyopsi örnekleri orta ve proksimal özofagustan da alınmalı ve distal özofagustan alınan doku örnekleri ayrı bir kaptaki patolojik incelemeye gönderilmelidir. Anormal mukozal değişiklikleri dikkate alarak proksimal, orta ve distal özofagustan en az altı biyopsi alınmasının, EoE tanısı için duyarlılığının %99 olduğu saptanmıştır (44). Özofageal mukozadaki değişiklikler Endoskopik Referans Skoru = EREFS ile tanımlanmıştır (Resim 2) (45).



Resim 1. EoE'de endoskopik bulgular; (a) normal özofagus, (b) beyaz noktasal eksudalar, (c) konsantrik halkalar ve lineer oluklar, (d) lineer oluklar (e) konsantrik halkalar (f) longitudinal mukozal yırtılma (43 numaralı kaynaktan alınmıştır; açık erişim).

MAJÖR BULGULAR

Ödem (vasküler yapılarda azalma)

Grade 0: Yok
Grade 1: Var

Konsantrik halkalar (trakealizasyon)

Grade 0: Yok
Grade 1: hafif
Grade 2: orta
Grade 3: ciddi (endoskop geçişine izin vermeyen)

Eksuda (beyazimsı plaklar ve noktalar)

Grade 0: Yok
Grade 1: hafif (yüzeyin < %10)
Grade 2: ciddi (yüzeyin > %10)

Longitudinal oluklar

Grade 0: Yok
Grade 1: Var

Lümen darlığı

Grade 0: Yok
Grade 1: Var

MİNÖR BULGULAR

Krepon kağıdı mukoza (fajilite / laserasyon)

Grade 0: Yok
Grade 1: Var



Resim 2. EoE - Endoskopik değerlendirme, EREF Skoruması (45 numaralı kaynaktan modifiye edilmiştir).

Histopatolojik Bulgular

EoE tanısı için özofagus mukozasında bir büyük büyütme alanında ≥ 15 eozinofil saptanması (EoE'yi saptamada %100 duyarlılığa ve %96 özgüllüğe sahip) gerekmektedir. Özofageal mukozada eozinofilik infiltrasyon homojen dağılım göstermediğinden teşhis için birden çok sayıda doku örneğinin alınması önemlidir. Tek mukozal biyopsi ile tanı oranı %55 iken, 5 biyopsi alındığında bu oran %100'e ulaşabilmektedir. EoE'li 102 hastayı içeren bir çalışmada, 1, 4, 5 ve 6 adet biyopsi ile tanı olasılığının sırasıyla %63, %98, %99 ve > 99 olduğu bildirilmiştir (44). Özofageal eozinofili, EoE'nin ayırt edici özelliğidir ancak tek histolojik özellik değildir (46). Patolojik bulgular majör ve minör kriterler olarak sınıflandırılabilir. Başlıca majör özellikler arasında ≥ 5 bir büyütme alanında intraepitelyal eozinofiller, eozinofilik mikroabseler, eozinofillerin epitelin yüzey katmanlarında toplandığı yüzey katmanlaşması, skuamöz hücrelerin ve eozinofillerin yüzeysel dökülmesi ve eozinofil degranülasyonu iken; minör özellikler arasında bazal hücre hiperplazisinde artış, lamina propria papillanın uzaması, intraepitelyal lenfositlerin ve mast hücrelerinin artması, interselüler ödemin artması ve lamina propria fibrozisi yer almaktadır. Klinik uygulama ve farmakolojik çalışmalarda kullanılmak üzere geliştirilen EoE Histolojik Skorlama Sistemi (EoEHSS), eozinofilik inflamasyon, bazal zon hiperplazisi, eozinofil apseleri, eozinofil yüzey katmanlaşması, genişlemiş hücre içi boşluklar, yüzey epitel değişikliği, diskeratotik epitel hücreleri ve lamina propria fibrozisi dahil olmak üzere EoE'nin 8 farklı özelliğini değerlendirmeye almaktadır (47). EoEHSS'nin patoloğlar arasında uyumunun iyi ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde oldukça güvenilir olduğu gösterilmiştir (48).

Mukozal İmpedans

Mukozal bütünlük olarak da adlandırılan mukozal impedans (MI), epitel hücre bariyer bütünlüğünü ölçen ve GÖRH ile EoE arasında ayırım yapabilen bir test olarak önerilmiştir (49,50). Mukozal impedans, özofagus mukozası ile doğrudan temas halinde olan özel bir balon kateter kullanılarak ölçülür ve bariyer fonksiyon bozukluğu ile ters orantılıdır. Bu nedenle, özofagus mukozal bariyerinin sağlam olduğu normal bireylerde MI, GÖRH ve EoE'li hastalarla karşılaştırıldığında yüksektir. Bununla birlikte, bariyer fonksiyon bozukluğunun dağılımı, EoE ve GÖRH olgularında farklıdır; GÖRH'li hastalarda MI'nın distal özofagusta düşük olduğu halde proksimalde normale döndüğü gözlenirken; EoE'li hastaların özofagu-

sun tüm uzunluğu boyunca eşit şekilde düşük MI sergilediği görülmektedir (51). Bu umut verici bir teknolojidir, ancak henüz yaygın olarak kullanıma girmemiştir.

Endoskopik Fonksiyonel Lüminal Görüntüleme Probu (EndoFLIP)

Erişkin hastalarda özofagus dilatasyonu planlanırken hem striktürlerin tanımlanmasında hem de değerlendirilmesinde kullanıma giren yardımcı bir tekniktir. Hacimsel gerilme sırasında intralüminal basıncın bir sonucu olarak özofagus genişleyebilirliğini (distansibilite) belirlemek için impedans planimetrisini kullanır. Özofagus genişleyebilirliğinin EoE'li hastalarda kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir. Özofagusun genişleyebilirliği; hastalık şiddetinin kantitatif bir biyolojik belirteci olarak da kullanılabilir. EoE'li bir hasta grubunda yapılan çalışmada, sadece solid disfajisi olan hastalarla karşılaştırıldığında, gıda takılması olan hastalarda özofagus genişleyebilirliğinin azaldığı gösterilmiştir. EndoFLIP'in, EoE hastalarının yönetimi ve klinik araştırmalar için rehberlik sağlayabileceği düşünülmektedir (52,53).

Minimal İnvaziv Özofagus Örnekleme Testleri

Endoskopik inceleme ve örnekleme invaziv bir prosedür olup, sedasyon gerektirmektedir ve maliyeti yüksek bir işlemdir. Ayrıca EoE'nin yönetiminde birden fazla endoskopi yapılması da gerekli olabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı, transnazal endoskopi, özofagus ip testi (90 cm'lik ip ile doldurulmuş bir kapsülden oluşan minimal invaziv ip bazlı bir teknoloji) ve Cytosponge (sindirilebilir bir kapsül; yutulduğunda genişleyen ve 5 dk sonra geri çekilen, böylece özofagus epitelinin parçalarını yakalayan sıkıştırılmış bir ağ içerir) gibi daha az invaziv testlerin kullanımı araştırılmakta ve yakın gelecekte tanısal yöntemler arasında yer almaları amaçlanmaktadır (36).

Radyolojik İnceleme – Özofagografi

EoE fibrostenozan bir hastalıktır; tedavi ile inflamasyon düzelmesine rağmen birçok hasta semptomatik kalmaktadır. Endoskopik veya radyolojik inceleme sırasında özofagusta görülen halkaların, histaminin aktive ettiği asetil kolinin muskularis mukozada oluşturduğu kontraksiyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu halkalar geçici veya kalıcı formda olabilmektedir. Lüminal darlığı olan birçok olguda, endoskopi sırasında darlıklar gözden kaçırılabilir. Baryumlu özofagografi, darlıkların belirlenmesinde endoskopiden daha duyarlıdır. Klinik çalışmalarda özellikle lümen çapı ≤ 13 mm

olan EoE hastalarında endoskopik incelemenin olguların, yalnızca üçte birinde özofagus darlığını tespit edebildiği gösterilmiştir (54).

Ayırıcı Tanı

Eozinofilik özofajitli olgularda ayırıcı tanıya giren başlıca hastalıklar; GÖRH, eozinofilik gastrointestinal hastalıklar, çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, enfeksiyonlar (*Helicobacter pylori*, parazitler), hipereozinofilik sendrom, akalazyza, ilaç hipersensivitesi, sistemik vaskülit (Churg Strauss sendromu, sistemik lupus eritematosus), pemfigus vejetans, mikst konnektif doku hastalığı ve graft versus host hastalığı (GVHD)'dir.

TEDAVİ

Tedavinin başlıca hedefleri; klinik ve histolojik düzelmeyi sağlamak, fibrozisi geriletmek ve hastalık progresyonunu önlemektir. Bu amaçla uygulanan tedaviler "Drug-Diet-Dilatation: 3 D Tedavisi" başlıkları altında özetlenen, medikal tedavi, eliminasyon diyetleri ve endoskopik tedavileri içermektedir. Bugüne kadar hiçbir birebir randomize kontrollü çalışma herhangi bir tedavi yönteminin üstünlüğünü ortaya koyamamıştır.

Medikal Tedavi

Tanı konulmasını takiben öncelikle medikal tedaviye başlanmalıdır. Medikal tedavide ilk seçenek proton pompa inhibitörleri (PPI) olup, kullanımları kolay, ucuz ve diğer farmakolojik seçeneklerle karşılaştırıldığında nispeten daha az yan etkiye sahiptirler (5,55). Lucendo ve ark.'nın yaptığı 33 çalışmayı kapsayan (431 yetişkin ve 188 çocuktan oluşan bir popülasyon) meta-analizde, PPI tedavisine parsiyel klinik ve histolojik cevap oranı sırasıyla %60.8 ve %50.5 olarak bildirilmiştir (56). Günlük çift doz PPI tedavisi hastaların %41.7'sinde 4-12 hafta boyunca histolojik remisyonu sağlarken, plasebo alan hastalarda bu oran %13.3 bulunmuştur (57).

Proton pompa inhibitörü tedavisine yanıt vermeyen hastalarda veya agresif seyirli olgularda birinci basamak tedavi olarak topikal kortikosteroidler (TKs) kullanılabilir (56,57). Topikal kortikosteroidler mukozal eozinofili ve striktür oluşumunu azaltırlar. Bu nedenle klinik pratikte uzun süredir semptomları olan ve özofageal darlığı olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak topikal kortikosteroidler tercih edilmektedir. Lipka ve ark.'nın yaptığı network meta-analiz, topikal korti-

kosteroidlerin klinik, histolojik ve endoskopik remisyon sağladığını ancak PPI'lardan üstün olmadığını göstermiştir (58).

Topikal kortikosteroidler, bir nebülizörden elde edilen, yutulmuş flutikazon propiyonat şeklinde veya topikal oral formülasyonlar (viskoz budesonid veya ağızda dağılılabilen bir tablet içinde budesonid) halinde mevcuttur. Kanada'da sadece erişkin EoE'li hastalar için onaylanan tek formülasyon Budesonid ağızda dağılılan (orodispersibl) tablet olup, 2x1 mg dozunda önerilmiştir. Plaseboya kıyasla histolojik, endoskopik ve semptomlarda iyileşme açısından üstün olduğu (%0'ına kıyasla, %58) gösterilmiştir (59). Budesonid (ağızda dağılılan tablet, 0.5 mg veya 1 mg, günde iki kez) ile kalıcı remisyon (48 hafta), 0.5 mg alan hastaların %73.5'inde ve 1 mg doz alan hastaların %75'inde sağlanırken, plasebo kolunda hastaların %4'ünde tespit edilmiştir (60). Bunun yanı sıra, relapsa kadar geçen medyan süre, plasebo grubunda 87 gün iken, tedavi edilen gruplarda 350 gün olarak bildirilmiştir. Topikal kortikosteroidlerin yan etkileri sınırlıdır; oral kandidiyaz riski yaklaşık %5 oranında olup, ağız hijyeninde dikkat edilmesi önem arz etmektedir.

Patogeneizde önemli rolü olan Tip 2 inflamasyonun temel faktörlerini hedef alan yeni biyolojik ajanlar, EoE tedavisinde önemli bir tedavi alternatifini oluşturmaktadır (61). İlk olarak Ocak 2023'te Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve Mayıs 2023'te Health Canada tarafından dupilumab (interlökin-4 ve interlökin-13 sinyal blokajı yapan humanize monoklonal antikor) EoE tedavisi için onaylanmıştır. Dupilumab, atopik dermatit, nazal polipozlu kronik rinosinüzit ve astım için zaten onaylanmış bir biyolojik ajan idi. Eozinofilik özofajit onayı, dupilumabı (haftada 300 mg) plaseboyla karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmaya dayanmaktadır; histolojik, endoskopik bulgular ve semptomlarda iyileşme (%59 vs %6) görülmüştür (62). Bu çalışmadaki hastaların %60'ı daha önce topikal kortikosteroid kullanmış hastalardan oluşmaktaydı. Başlangıçtaki 24 haftalık dönemden sonra, çalışma 28 haftalık açık etiketli bir uzatmaya tabi tutuldu; bu sayede plasebo grubundaki hastalara haftalık olarak dupilumab verildi ve başlangıçta dupilumab alan hastalar aynı dozu almaya devam etti. 52 hafta sonra plasebodan dupilumaba geçen hastalar, başlangıçta dupilumab kullananlarla (%55.9) benzer remisyon oranlarına (%60) ulaştı (63). Antieozinofil tedavileri ile endoskopik ve histolojik iyileşme, semptom iyileşmesinden daha hızlı gerçekleşmektedir.

Mepolizumab, benralizumab ve omalizumab gibi atopik durumlara yönelik diğer monoklonal antikorlar ile yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar elde edilememiştir. Sistemik kortikosteroidler, lökotrien reseptör antagonistleri, kromolin sodyum, anti-immünooglobulin E tedavileri, merkaptopurin ve antitümör nekroz faktörü ajanları dahil olmak üzere diğer ilaçlar çeşitli çalışmalarda tutarsız sonuçlar göstermiştir (5,64).

Diyet Tedavisi

Elementel diyet (protein içermeyen amino asit bazlı bir formül kullanılan diyet), ampirik eliminasyon diyeti ve allerji testine dayalı eliminasyon diyeti (besine özel deri prick, atopi yama testi ve spesifik IgE serum seviyeleri sonuçları ile belirlenen eliminasyon diyeti) olmak üzere, üç farklı diyet türüne ilişkin sonuçlar bildirilmiştir. Ampirik eliminasyon ve elementel diyetlerinin remisyon sağlamadaki başarısı yüksektir ancak uzun süreli hasta uyumu bir zorluktur (65).

Eliminasyon diyetlerinde kısıtlanması gereken besinlerin belirlenmesi için besine özgü IgE testi veya deri testlerinin yapılması önerilmemektedir, çünkü semptom indüksiyonuna yol açan besinleri doğrulukla belirlemeye yardımcı olmadıkları görülmüştür (65). Nitekim allerji testine dayalı eliminasyon diyetleri, 2-12 hafta boyunca denendiğinde histolojik remisyonun ulaşmada %45.5 gibi düşük bir etkinliğe sahiptir ve bu nedenle önerilmemektedir (66).

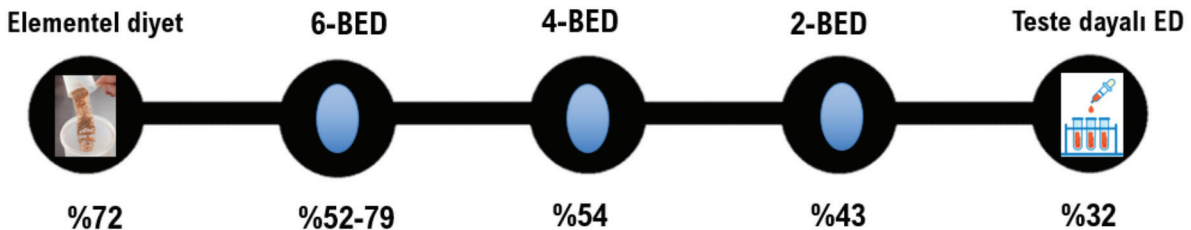
Ampirik eliminasyon diyetlerinde, atopik koşulları tetiklediği yaygın olarak bilinen besin gruplarından kaçınmak hedeflenmektedir. Pediatrik popülasyon üzerinde yapılan çalışmalarda, 6 gıda alerjisi grubunun EoE ile suçlandığı görülmüştür. 6 gıdadan oluşan besin eliminasyon diyetinde (BED) inek sütü, buğday, soya, kuruyemişler, deniz ürünleri ve yumurta diyetten çıkarılmaktadır. Altı haftalık 6 besinli eliminasyon diyetini plaseboyla karşılaştıran 10 gözlemsel çalışmanın sistematik bir incelemesinde, sırasıyla %68 ve %13 etkililik oranı bildirilmiştir (57,61). Ancak 6 besin grubunu sürekli olarak

kısıtlamak zor olup, yaşam kalitesini kötü yönde etkilemekte ve beslenme eksikliklerine neden olabilmektedir (65,66). Bu nedenle hastaların tecrübeli bir diyetisyen tarafından takibi gerekmektedir. 4'lü besin eliminasyon diyeti (4-BED) (inek sütü, buğday, yumurta ve soya/baklagiller) ve 2'li besin eliminasyon diyeti (2-BED) (inek sütü ve buğday) ve 1 besin eliminasyon diyetine (inek sütü) ilişkin araştırmalar da mevcuttur. Tek besin eliminasyon diyeti ile 6-BED'i karşılaştıran randomize kontrollü çok merkezli araştırmada benzer endoskopik, semptom ve histolojik remisyon sağladıkları gösterilmiştir (%34'e karşı %40, $p < 0.58$) (67). Ampirik eliminasyon diyeti uygulamasında adım stratejisi (step-up) uygulanması; eliminasyon diyetine 6-BED ile başlamaya kıyasla, teşhis süresinin %35 azaltılmasını, gereksiz diyet kısıtlaması ve endoskopik prosedürlerin %25 oranında azaltılmasını sağlamaktadır (68).

Elementel diyetler amino asit bazlı sıvı yemek takviyelerinden oluşurlar. Eozinofilik özofajit tedavisindeki rolü sınırlı olup, tedaviye dirençli hastalar için önerilmektedir. Etkili olmasına rağmen bu diyetler, lezzetsizlikleri, yüksek maliyetleri ve yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle hastalar için popüler seçenekler değildir (69). Diyet tedavilerinde komplet cevap oranları değişkendir (Şekil 2) (Kaynak 69).

Endoskopik Dilatasyon

Eozinofilik özofajit tanısının geciktiği durumlarda, fibrozis gelişerek, özofageal lümeninde daralma meydana gelmektedir. Disfaji semptomları olan hastalarda dilatasyon gerekebilir; özellikle farmakolojik veya diyet yönetimi ile tedavi edilemeyen, tekrarlayan gıda sıkışması olan ve endoskopide özofagus çapı dar (< 17 mm) olan hastalara, gıda bolusu tıkanıklığı riskini azaltmak için dilatasyon önerilmelidir. Buji dilatasyon (Savary / Maloney), balon dilatasyon (through-the-scope balon, 8-12 mm) ve Bougie Cap (Ovesco) ile dilatasyon uygulanabilmektedir. En sık yan etki göğüs ağrısı olup, peforasyon komplikasyonu riski $< \%1$ oranındadır. Dilatasyon obstrüktif semptomları hafifletir ancak altta yatan inflamasyon



Şekil 2. EoE'de diyet tedavilerinin başarı oranları.

Tablo 1. EoE tedavi cevabının değerlendirilmesi (71 numaralı kaynaktan alınmıştır).

	Tedaviye Yanıtsız	Tedaviye Yanıtlı	Komplet Normalizasyon
Histolojik	Persistan eozinofili (≥ 15 /BBA)	Azalmış eozinofili (< 15 /BBA)	Normal (< 1 eozinofil/BBA)
Semptomatik	Semptomlarda $< \%30$ azalma	Semptomlarda $\%30-90$ azalma	Semptomlarda $> \%90$ azalma; EEsAI skoru < 20
Endoskopik	Persistan endoskopik bulgular: EREFS'de $< \%30$ azalma	EREFS ≥ 2 ama bazale göre daha düşük	Normal özofagus EREFS < 2

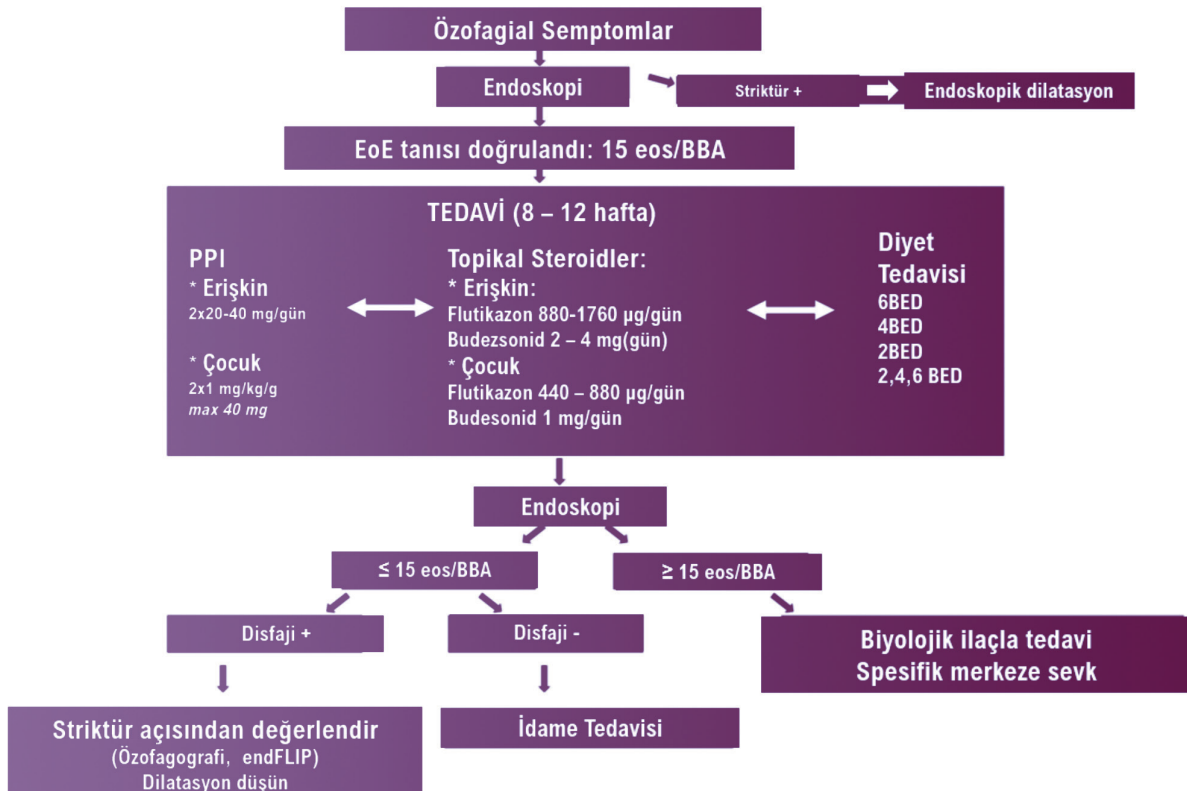
BBA: Büyük büyütme alanı. EREFS: Eozinofilik özofajit endoskopik referans skoru. EEsAI: Eozinofilik özofajit semptom aktivite indeksi.

yonu tedavi etmez; bu nedenle antiinflamatuar tedavilerle kombine edilmelidir. Dilatasyon gerektiren hastalarla yapılan bir çalışmada, farmakolojik veya diyet tedavisi gören hastaların $\%65$ 'inde 2 yıl sonra tekrar dilatasyon ihtiyacının azaldığı saptanmıştır (55,64).

Tedaviye Cevabın Değerlendirilmesi ve Takip

Tedavinin izlenmesinde, histolojiye, semptomlara ve endoskopik bulgulara dayalı olarak değerlendirme yapılmakta olup, hastaların tedaviye yanıt spektrumu "tam normalleşme", "tedaviye yanıtı" ve "yanıtsız" şeklinde gruplandırılmaktadır (70,71) (Tablo 1).

Hasta semptomları ile endoskopik ve histolojik bulgular her zaman birbiriyle ilişkili değildir. Tedaviye başladıktan sonra, hastalar 8-12 hafta sonra hem klinik semptomlar hem de özofagus iyileşmesinin değerlendirilmesi açısından tekrar endoskopi ve biyopsilerle değerlendirilmelidir. Özofagus fibrozisini değerlendirmeye yönelik daha az invaziv modelleri belirleme çabaları devam etmektedir (örneğin; Cytosponge, EndoFLIP vs.), ancak bunların rolü şu anda tanımlanmamıştır. Remisyon elde edildikten sonra rutin klinik ve endoskopik takip devam etmelidir ancak ideal takip süresi hakkında net bir çizelge de oluşturulmamıştır (64,66). Tanı ve tedavi algoritması Şekil 3'te özetlenmiştir.

**Şekil 3.** Eozinofilik özofajit tanı ve tedavi algoritması (kaynak 5,6'dan türetilmiştir)

SONUÇ

Eozinofilik özofajit, tüm dünyada sıklığı giderek artan ve etiyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılmayan kronik ve progressif bir hastalıktır. Semptomları, histopatolojik ve endoskopik özellikleri arasında tam korelasyon olmaması, tedaviye cevabın değerlendirilmesini de zorlaştırmaktadır. Mevcut tedavi seçenekleri ile olguların bir kısmında erken dönem

cevap alınmakla birlikte, tedaviye cevabı ve hastalık nüksünü predikte eden faktörler tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Güncel tedavi seçenekleri ile bireyselleştirilmiş tedaviler uygulanması ve uzun süreli - yakın takip gereksinimi devam etmektedir. Kronik inflamasyonu azaltan ve fibrozis gelişimini önleyen hedefe yönelik yeni ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Dobbins JW, Sheahan DG, Behar J. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterology*. 1977;72(6):1312-6.
- Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993;38:109-16.
- Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vöglin J. Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. *Schweiz Med Wochenschr*. 1994;124(33):1419-29.
- Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al; First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium (FIGERS) Subcommittees. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1342-63.
- Hirano I, Chan ES, Rank MA, Sharaf RN et al. AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1776-86.
- Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, et al. Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: proceedings of the AGREE conference. *Gastroenterology* 2018;155(4):1022-33.e10.
- Dellon ES, Erichsen R, Baron JA, et al. The increasing incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis outpaces changes in endoscopic and biopsy practice: national population-based estimates from Denmark. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(7):662-670.
- Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):319-32.e3.
- van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJ, Bredenoord AJ. Rapidly increasing incidence of eosinophilic esophagitis in a large cohort. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25:47-52.e5.
- Ally MR, Maydonovitch CL, Betteridge JD, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in a United States military health-care population. *Dis Esophagus*. 2015;28(6):505-11.
- Syed AAN, Andrews CN, Shaffer E, et al. The rising incidence of eosinophilic oesophagitis is associated with increasing biopsy rates: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(10):950-8.
- Arias Á, Lucendo AJ. Incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis increase continuously in adults and children in Central Spain: a 12-year population-based study. *Dig Liver Dis*. 2019;51:55-62.
- Arias Á, Lucendo AJ. Epidemiology and risk factors for eosinophilic esophagitis: lessons for clinicians. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14:1069-82.
- de Rooij WE, Barendsen ME, Warners MJ, et al. Emerging incidence trends of eosinophilic esophagitis over 25 years: Results of a nationwide register-based pathology cohort. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(7):e14072.
- Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*. 2013;108:679-92, quiz 693.
- Leigh LY, Spergel JM. An in-depth characterization of a large cohort of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122:65-72.e1.
- O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, et al. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):333-45.
- Racca F, Pellegatta G, Cataldo G, et al. Type 2 inflammation in eosinophilic esophagitis: from pathophysiology to therapeutic targets. *Front Physiol*. 2022;12:815842.
- Davis BP. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(1):19-42.
- Litosh VA, Rochman M, Rymer JK, et al. Calpain-14 and its association with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1762-71.e7.
- Sherrill JD, Gao P-S, Stucke EM, et al. Variants of thymic stromal lymphopoietin and its receptor associate with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:160-5.e3.
- Sleiman PMA, Wang M-L, Cianferoni A, et al. GWAS identifies four novel eosinophilic esophagitis loci. *Nat Commun*. 2014;5:5593.
- Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1084-92.e1.
- Allen-Brady K, Firszt R, Fang JC, et al. Population-based familial aggregation of eosinophilic esophagitis suggests a genetic contribution. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:1138-43.
- Jensen ET, Kappelman MD, Kim HP, et al. Early life exposures as risk factors for pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57:67-71.
- Jensen ET, Kuhl JT, Martin LJ, et al. Early-life environmental exposures interact with genetic susceptibility variants in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:632-7.e5.
- Shah SC, Tepler A, Peek RM Jr, et al. Association Between Helicobacter pylori Exposure and Decreased Odds of Eosinophilic Esophagitis-A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(11):2185-98.e3.

28. Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, Spergel JM. Eosinophilic esophagitis is a late manifestation of the allergic march. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1528-33.
29. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, et al. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: Improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology.* 1995;109:1503-12.
30. Gonsalves N, Yang GY, 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):1451-9.e1; quiz e14-5.
31. Hill DA, Dudley JW, Spergel JM. The prevalence of eosinophilic esophagitis in pediatric patients with IgE-mediated food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:369-75.
32. Capocelli KE, Fernando SD, Menard-Katcher C, et al. Ultrastructural features of eosinophilic oesophagitis: impact of treatment on desmosomes. *J Clin Pathol* 2015;68:51-6.
33. Patel DA, Higginbotham T, Slaughter JC, et al. Development and validation of a mucosal impedance contour analysis system to distinguish esophageal disorders. *Gastroenterology.* 2019;156:1617-26.e1.
34. Alexander JA, Ravi K, Geno DM, et al. Comparison of mucosal impedance measurements throughout the esophagus and mucosal eosinophil counts in endoscopic biopsy specimens in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc.* 2019;89:693-700.e1.
35. Kennedy KV, Muir AB, Ruffner MA. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2024;44(2):119-128.
36. Straumann A, Katzka DA. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2018;154(2):346-59.
37. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology.* 2013;145(6):1230-6.e1-2.
38. Capucilli P, Hill DA. Allergic comorbidity in eosinophilic esophagitis: mechanistic relevance and clinical implications. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57(1):111-27.
39. Erwin EA, James HR, Gutekunst HM, et al. Serum IgE measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104(6):496-502.
40. Hruz P, Straumann A, Bussmann C, et al; Swiss EoE study group. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: a 20-year prospective, population-based study in Olten County, Switzerland. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(6):1349-50.e5
41. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(12):1198-206
42. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, Dellon ES. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(9):988-96.e5.
43. Lee K, Furuta GT, Nguyen N. Eosinophilic esophagitis is an underlying cause for gastrointestinal concerns in children. *Front Pediatr.* 2018;6:113.
44. Nielsen JA, Lager DJ, Lewin M, et al. The optimal number of biopsy fragments to establish a morphologic diagnosis of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(4):515-20.
45. Hirano I, Moy N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system *Gut.* 2013;62(4):489-95.
46. Dellon ES, Speck O, Woodward K, et al. Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. *Mod Pathol.* 2015;28(3):383-90.
47. Collins MH, Martin IJ, Alexander ES, et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus* 2017;30(3):1-8.
48. Warners MJ, Ambarus CA, Bredenoord AJ, et al. Reliability of histologic assessment in patients with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(7):940-50.
49. Barrett C, Choksi Y, Vaezi MF. Mucosal impedance: a new approach to diagnosing gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018;20(7):33.
50. Katzka DA, Ravi K, Geno DM, et al. Endoscopic mucosal impedance measurements correlate with eosinophilia and dilation of intercellular spaces in patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(7):1242-8.e1.
51. Ates F, Yuksel ES, Higginbotham T, et al. Mucosal impedance discriminates GERD from non-GERD conditions. *Gastroenterology.* 2015;148(2):334-43.
52. Nicodeme F, Hirano I, Chen J, et al. Esophageal distensibility as a measure of disease severity in patients with eosinophilic esophagitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;11:1101-7.
53. Patel RV, Hirano I, Gonsalves N. Eosinophilic Esophagitis: Etiology and Therapy. *Annu Rev Med.* 2021;72:183-97.
54. Gentile N, Katzka D, Ravi K, et al. Oesophageal narrowing is common and frequently under-appreciated at endoscopy in patients with oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(11-12):1333-40.
55. Aceves SS, Alexander JA, Baron TH, et al. Endoscopic approach to eosinophilic esophagitis: American Society for Gastrointestinal Endoscopy Consensus Conference. *Gastrointest Endosc.* 2022;96:576-92.e1.
56. Lucendo AJ, Arias A, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:13-22.e1.
57. Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT, et al; AGA Institute. Electronic address: clinicalpractice@gastro.org; Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters collaborators. Electronic address: drdanawallace@gmail.com; AGA Institute; Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters collaborators. Technical review on the management of eosinophilic esophagitis: a report from the AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(5):424-440.e17.
58. Lipka S, Kumar A, Miladinovic B, Richter JE. Systematic review with network metaanalysis: comparative effectiveness of topical steroids vs. PPIs for the treatment of the spectrum of eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:663-73.
59. Lucendo AJ, Miehke S, Schlag C, et al; International EOS-1 Study Group. Efficacy of budesonide orodispersible tablets as induction therapy for eosinophilic esophagitis in a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2019;157:74-86.e15.
60. Straumann A, Lucendo AJ, Miehke S, et al; International EOS-2 Study Group. Budesonide orodispersible tablets maintain remission in a randomized, placebo-controlled trial of patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2020;159:1672-85.e5.
61. Hirano I, Furuta GT. Approaches and challenges to management of pediatric and adult patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2020;158:840-51.
62. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Dupilumab in adults and adolescents with eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med.* 2022;387:2317-30.

63. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Dupilumab safety and efficacy up to 52 weeks in adult and adolescent patients with eosinophilic esophagitis: results from part A and C of a randomized, placebo-controlled, three-part, phase 3 LIBERTY EoE TREET Study. *Rev Fr Allergol*. 2022;62:372.
64. Leiman DA, Kamal AN, Otaki F, et al. Quality indicators for the diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2023;118:1091-5.
65. Chang JW, Kliewer K, Haller E, et al; Consortium of Eosinophilic Gastrointestinal Disease Researchers. Development of a practical guide to implement and monitor diet therapy for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21:1690-8.
66. Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut*. 2022;71(8):1459-87.
67. Kliewer KL, Gonsalves N, Dellon ES, et al. One-food versus six-food elimination diet therapy for the treatment of eosinophilic oesophagitis : a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:408-21.
68. Votto M, Flippo MD, Lenti MV, et al. Diet Therapy in Eosinophilic Esophagitis. Focus on a Personalized Approach. *Front Pediatr*. 2022;9:820192.
69. Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014;146:1639-48.
70. Dellon ES, Gupta SK. A Conceptual Approach to Understanding Treatment Response in Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(11):2149-60.
71. 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.