

Eozinofilni ezofagitis : nova bolest

Čović, Vedrana

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:323267>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-06**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Vedrana Čović

EOZINOFILNI EZOFAGITIS – NOVA BOLEST

Diplomski rad

Akadska godina:

2021./2022.

Mentor:

doc. dr. sc. Orjena Žaja

Split, srpanj 2022.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Vedrana Čović

EOZINOFILNI EZOFAGITIS – NOVA BOLEST

Diplomski rad

Akadska godina:

2021./2022.

Mentor:

doc. dr. sc. Orjena Žaja

Split, srpanj 2022.

Sadržaj

1.	UVOD	7
1.1.	Eozinofilni ezofagitis-definicija	8
1.2.	Epidemiologija.....	8
1.3.	Etiologija	9
1.3.1.	Genetski čimbenici	9
1.3.2.	Okolišni čimbenici.....	10
1.3.2.1.	Alergeni iz hrane.....	10
1.3.2.2.	Alergeni iz zraka.....	11
1.4.	Patogeneza.....	11
1.5.	Klinička slika.....	12
1.6.	Dijagnostika.....	13
1.6.1.	Endoskopska slika.....	14
1.6.2.	Patohistološke promjene.....	15
1.7.	Diferencijalna dijagnoza.....	15
1.8.	Liječenje	17
1.8.1.	Farmakoterapija	17
1.8.2.	Dijetoterapija	19
1.8.3.	Endoskopska dilatacija	20
1.9.	Praćenje	21
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA	23
3.	ISPITANICI I POSTUPCI.....	25
3.1.	Ustroj istraživanja.....	26
3.2.	Mjesto istraživanja.....	26
3.3.	Ispitanici	26
3.4.	Metode prikupljanja podataka	26

3.5.	Mjerenja i druga opažanja	27
3.6.	Etička načela	27
3.7.	Statistička obrada podataka	28
4.	REZULTATI	29
5.	RASPRAVA	38
6.	ZAKLJUČCI	42
7.	POPIS CITIRANE LITERATURE	44
8.	SAŽETAK	53
9.	SUMMARY	55

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Orjeni Žaji na pristupačnosti, uloženom vremenu, aktivnoj pomoći i stručnim savjetima tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Hvala svim mojim prijateljima što su ovo razdoblje studiranja učinili lakšim i ljepšim.

Najveće hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci i razumijevanju kroz cjelokupno školovanje.

POPIS KRATICA

ANKRD 27 – Ankyrin repeat domain 27

CAPN 14 – Calpain-14

CCL 26 – Chemokine C–C motif ligand 26

CYP2C19 – Cytochrome P450 2C19

DSQ – Dysphagia symptom questionnaire

EEsAI - Eosinophilic esophagitis symptom activity index

EGD - Ezofagogastrodudenoskopija

EoE – Eozinofilni ezofagitis

EoE-HSS – Eosinophilic oesophagitis – histological scoring system

EREFS – Eosinophilic esophagitis endoscopic reference scores

FED – Food elimination diet

GERB – Gastroezofagealna refluksna bolešt

IgE – Imunoglobulin E

IgG – Imunoglobulin G

IMPACT – Imbibe fluids with meals, modify food, prolong meal times, avoid hard texture foods, chew excessively, turn away tablets/pills

IPP – Inhibitor protonske pumpe

ITM – Indeks tjelesne mase

LRRC32 – Leucine rich repeat containing 32

OVB – Oralni viskozni budesonid

PPI-REE – Proton pump inhibitor–responsive esophageal eosinophilia

SD – Standardna devijacija

STAT 6 – Signal transducer and activator of transcription 6

Th 2 – T hepler 2

1. UVOD

1.1. Eozinofilni ezofagitis-definicija

Eozinofilni ezofagitis (EoE) sve je češća bolest i sve veći izazov za brojna polja medicine kao što su pedijatrija, gastroenterologija, patologija. Godine 1977. Dobbins i suradnici prikazali su EoE kao inačicu eozinofilnog gastroenteritisa (1). EoE predstavlja relativno novu bolest koja je prvi put opisana kao posebni kliničko-patološki entitet 1993. Tada su patohistološkom analizom potvrđene vrlo guste intraepitelne nakupine eozinofila (>20 intarepitenih eozinofila po velikom vidnom polju) u biopstatima jednjaka dvanaest odraslih bolesnika koji su navodili disfagiju kao dominantni simptom. Na temelju provedenog istraživanja zaključilo se da visoke koncentracije intraepitelnih eozinofila u biopstatima jednjaka kod bolesnika koji se žale na disfagiju, a imaju uredan endoskopski i nalaz 24-satne pH-metrije jednjaka označavaju jedinstven kliničko-patološki sindrom (2). Riječ je o imunološki posredovanoj kroničnoj bolesti jednjaka koja narušava normalnu funkciju jednjaka, a patohistološki se potvrđuje dominacija eozinofila u upalnim infiltratima (3, 4). Antigeni iz hrane i okoliša utječu na nastanak eozinofilne upale jednjaka (5). EoE sve je učestalija alergijska gastrointestinalna bolest koja bilježi porast incidencije i prevalencije u djece i odraslih u razvijenim zemljama (6, 7). Najčešći je uzrok disfagije pri konzumaciji krute hrane i spontane perforacije jednjaka te drugi najčešći uzrok kroničnog ezofagitisa nakon gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB) (8, 9). Klinička slika je varijabilna i ovisi o dobi. U kliničkoj slici dominiraju simptomi disfunkcije jednjaka, dok se histološki može potvrditi eozinofilija jednjaka (3). Da bi se postavila dijagnoza eozinofilnog EoE potrebno je zadovoljiti sljedeće kriterije: dugotrajno prisutni simptomi disfunkcije jednjaka, infiltracija jednjaka s najmanje 15 eozinofila po velikom vidnom polju utvrđena patohistološkom analizom te isključenje drugih potencijalnih uzroka eozinofilije jednjaka kao što su refluks, Crohnova bolest, eozinofilni gastroenteritis (10).

1.2. Epidemiologija

EoE se smatrao rijetkom bolešću do prije nekoliko desetljeća, dok je danas čest uzrok tegoba u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta u djece i odraslih (11). Bolest je do sada potvrđena u svim rasama i na svim kontinentima (12). EoE pogađa 0,7% svjetske populacije (13). Zabilježen je porast incidencije i prevalencije bolesti s bitnim razlikama među geografskim regijama (14, 15). U hladnim i sušnim područjima prevalencija je veća (16).

Prevalencija u zapadnom svijetu trenutačno se procjenjuje na 1/2500 osoba (1-9/100 000). Postavlja se pitanje koji je istinski uzrok ovakvog porasta. Je li riječ o povećanoj svijesti liječnika o samoj bolesti koja je oduvijek nazočna u razmjerno stabilnoj epidemiološkoj distribuciji ili se radi o stvarnom porastu? Unatoč činjenici kako se posljednjih godina umjereno povećala stopa biopsija jednjaka uzetih tijekom endoskopskog pregleda, daleko je veći porast stopa biopsija koje zadovoljavaju dijagnostičke kriterije EoE. To ukazuje kako je riječ o stvarnom porastu pojavnosti što je i potkrijepljeno mnogim epidemiološkim istraživanjima (10). Uočena je razlika u prevalenciji u odnosu na spol i etničku pripadnost (6). Češće se dijagnosticira u muškaraca u odnosu na žene u omjeru 3:1 (17). Najčešće se dijagnosticira kod bijele rase, djece, muškog spola i mlađih odraslih (6, 18). Incidencija EoE u djece procjenjuje se na 6,6/100 000 godišnje, a u odraslih 7,7/100 000 (19). Iako se dijagnosticira u svim dobnim skupinama, pokazuje bimodalnu raspodjelu s najvećom incidencijom u 12. i 41. godini života (13). Također je zamijećeno da se češće javlja kod osoba koje imaju već dijagnosticirane druge atopijske bolesti kao što su astma, alergija na hranu, alergijski rinitis i ekcem što upućuje na moguću sličnu patogenezu (11, 13). Barem 60% bolesnika ima u anamnezi i neku drugu atopijsku bolest (10). U 2-6,5% bolesnika koji se podvrgnu ezofagogastroduodenoskopiji (EGD) bez obzira na indikaciju dijagnosticira se EoE, a pojavnost raste na 12-22% ukoliko je disfagija bila povod za EGD (11). U Europi i Sjedinjenim Američkim Državama zabilježene su visoke stope prevalencije, a manja je učestalost u Aziji (20). Različite zemlje pokazuju različitu stopu incidencije. Dok Ohio u Sjedinjenim Američkim Državama ima visoku stopu incidencije (12,8/100 000/godina), Nizozemska ima nisku (2,1/100 000/godina) (13). Procjenjuje se da u općoj populaciji ima 30-52 slučajeva na 100 000 stanovnika (12).

1.3. Etiologija

Genetski, okolišni faktori te alergeni iz hrane i zraka utječu na nastanak EoE (3). Etiopatogeneza bolesti do danas nije u potpunosti razjašnjena (21). Riječ je o složenoj, multifaktorijalnoj bolesti koja je rezultat još uvijek nepotpuno jasne interakcije između genetskih, okolišnih čimbenika i antigenske stimulacije (22, 23).

1.3.1. Genetski čimbenici

Činjenica da se EoE pojavljuje češće u muškog spola u odnosu na ženski u omjeru 3:1, kao i 64 puta veći omjer rizika za pojavu bolesti među braćom upućuje na genetsku etiologiju ove bolesti (3, 24). Istraživanja provedena među blizancima potvrdila su ulogu genetike jer

pojavnost EoE u monozigotnih blizanaca iznosi 41%, a dizigotnih 22% (25, 26). EoE se dokazano ne nasljeđuje prema Mendelovim načelima nasljeđivanja, nego je riječ o multifaktorijalnoj bolesti u kojoj mutacije pojedinih genskih lokusa zajedno s okolišnim čimbenicima povećavaju rizik bolesti (27). Do sada je otkriveno više kandidata gena koji pridonose razvoju bolesti, a to su: TSLP (timusni stromalni limfopoetin), CAPN 14 (kalpain-14), EMSY, CCL26 (kodira eotaksin-3), LRRC32, STAT6, ANKRD27 (3, 24). Mutirani geni koji su uključeni u razvoj EoE najviše narušavaju epitelnu barijeru ili stimuliraju Th2-posredovanu imunološku reakciju i na taj način sudjeluju u kaskadi razvoja bolesti (26). Do sada je potvrđen 31 neovisni genski lokus s 543 genetske varijante povezan s EoE(27).

1.3.2. Okolišni čimbenici

Različiti čimbenici iz okoliša u prenatalnom razdoblju, tijekom trudnoće i nakon poroda dovode se u vezu s EoE. Visoka temperatura kod majke tijekom trudnoće, prijevremeni porod, porod dovršen carskim rezom, uporaba antibiotika tijekom dojenačkog razdoblja, neposjedovanje krznenog kućnog ljubimca nakon rođenja povećavaju rizik za razvoj bolesti (28). Nedovoljno izlaganje patogenima u ranoj životnoj dobi umanjuje sposobnost imunološke tolerancije. To utječe na promjenu mikrobiote jednjaka i povećava rizik za razvoj EoE (21). Dvojbeno je uloga infekcije *Helicobacter pylori* u patogenezi EoE. Iako se smatralo da infekcija smanjuje rizik za pojavu bolesti, u do sada provedenim istraživanjima na ljudima nisu uočene poveznice. Štoviše, danas incidencija *H. pylori* u razvijenim zemljama pada, dok se bilježi kontinuirani porast EoE. Ipak, direktna povezanost zaštitničkog učinka infekcije *H. pylori* na pojavu drugih atopijskih bolesti dokazana je u studijama provedenim na životinjama (21). Mnoga istraživanja potvrdila su da bolesnici s EoE često imaju opterećenu osobnu anamnezu drugim atopijskim bolestima. Procjenjuje se da 25-50% bolesnika istovremeno ima i astmu, 30-90% alergijski rinitis, 10-25% atopijski dermatitis te jednako toliko IgE-posredovanu alergiju na hranu (29).

1.3.2.1. Alergeni iz hrane

Alergeni iz hrane imaju bitnu ulogu u patogenezi što potvrđuje činjenica da u 90% slučajeva nakon provođenja eliminacijske dijeta dolazi do povlačenja simptoma i eozinofilije jednjaka. Bolesnici koji imaju IgE-posredovanu alergiju na hranu 9 puta brže razvijaju EoE u odnosu na zdravu populaciju (29). Više studija pokušalo je odgonetnuti namirnice koje najčešće uzrokuju ovu bolest. Utvrđena je dobna i geografska raznolikost. Mlijeko, pšenica i jaja najčešći su alergeni u djece, a pšenica i mlijeko u odraslih u Sjedinjenim Američkim Državama. U

Španjolskoj su češći alergeni soja i mahunarke. Orašasti plodovi, riba i školjke rijedak su uzrok EoE iako se ubrajaju u „top 8 namirnica“ u većini istraživanja koja ispituju IgE-posredovane alergije na hranu. U dvije trećine bolesnika glavni antigenski okidač je mlijeko, zatim slijede jaja i pšenica koji uzrokuju bolest u jedne četvrtine bolesnika. EoE je induciran jednom namirnicom u 30-50% bolesnika. U 30% bolesnika potaknut je dvjema namirnicama, a u preostalih 30% tri ili više namirnica uzrokuju bolest (30).

1.3.2.2. Alergeni iz zraka

Istraživanja na životinjama dokazala su ulogu alergena iz zraka u nastanku bolesti. Usljed intranazalnog izlaganja aeroalergenima kao što *Aspergillus fumigatus* i grinja kućne prašine razvila se eozinofilija jednjaka. Uočeno je da se u bolesnika s alergijskim rinitisom tijekom peludne sezone povećava broj eozinofila u jednjaku (31). Budući da nosna sluznica bolesnika s alergijskim rinitisom obiluje eozinofilima i drugim medijatorima upale, gutanje nosnog sekreta može doprinijeti pogoršavanju eozinofilnog ezofagitisa (32). Više prikaza slučajeva dokazalo je spontano recidiviranje i remisiju bolesti tijekom peludne sezone (31). Pogoršavanje kliničke slike tijekom peludne sezone posljedica je izlaganja sluznice jednjaka senzibiliziranog bolesnika malim količinama peludi udahnute na nos ili usta i naknadno progutane (32). Zabilježena je povezanost između visoke koncentracije peludi trave i ambrozije u zraku i pojave simptoma EoE (33). Bolesnici s EoE imaju višu stopu senzibilizacije na aeroalergene u odnosu na opću populaciju (31). Uočena je sezonalnost pojave simptoma i potvrđivanja dijagnoze. Simptomi se kod većine bolesnika dominantno javljaju u razdoblju od srpnja do rujna, a dijagnoza se najčešće postavlja od listopada do prosinca (33).

1.4. Patogeneza

EoE pogađa osobe s genetskom predispozicijom u kojih alergija na hranu, promjena mikrobiote i epitelne barijere jednjaka omogućuju prodor alergena u epitel i aktivaciju upalnih stanica (34). EoE je entitet posredovan Th2 staničnom aktivnošću i primarno induciran antigenima iz hrane (3). Riječ je o tkivno specifičnoj upali sluznice u kojoj prevladavaju eozinofili (35). U genetski predisponiranih pojedinaca epitelne stanice jednjaka luče timusni stromalni limfopoetin (TSLP) kao odgovor na određene okolišne agense. TSLP snažan je induktor Th2 imunološkog odgovora. Dolazi do stvaranja IgE, ali i IgG u lamini propriji sluznice jednjaka (36, 37). EoE nije posredovan isključivo IgE-om, budući da omalizumab, anti-IgE biološka terapija, nije djelotvoran kod ljudi. IgG4 prisutan je u epitelu jednjaka i

aktivira se na stimulaciju najčešćim antigenima iz hrane koji uzrokuju EoE (3). Uz specifičnu adaptivnu imunost, urođeni imunološki sustav doprinosi patogenezi regrutiranjem nepromjenjivih prirodno-bilačkih stanica koje su bitan izvor citokina (37). Za patogenezu EoE ključni su Th2 signalni putevi, posebno oni povezani s interleukinom 4 i 13 (27). U stanicama jednjaka interleukin 13 stimulira lučenje kemokina (eotaksin 3) i proteolitičkog enzima karakterističnog za jednjak (kalpain 14). Eotaksin 3 zajedno s eozinofilima zaslužan je za taloženje kolagena i remodeliranje, a kalpain 14 eliminira adhezijsku molekulu dezmglein-1 i tako ošteti epitelnu barijeru jednjaka (38). Upravo povećana propusnost epitela omogućava lakši prodor antigena i posljedično regrutiranje eozinofila (3). Tkivo jednjaka postaje izmijenjeno. Pojavljuju se linearne brazde, mukozni prsteni, strikture i traheizacija (38). Bolesnici s EoE imaju izmijenjenu epitelnu barijeru jednjaka, proširene međuepitelne prostore, smanjenu ekspresiju proteina koji su bitni za očuvanje epitelne barijere (filagrin i zonulin-119) i adhezijskih molekula (dezmglein-1) (3). Tijekom abnormalnog imunološkog procesa dolazi do razvoja upale, oštećenja tkiva i fibroze (34).

1.5. Klinička slika

EoE se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi, a klinička slika ovisi o sposobnosti bolesnika da se požali na simptome disfunkcije jednjaka (36). Klinička slika se razlikuje u odraslih i djece (39). Fizikalnim pregledom ne mogu se utvrditi nikakve specifične abnormalnosti koje bi ukazivale na EoE, međutim može se opaziti zaostajanje u razvoju ili neke druge atopijske bolesti koje su čest komorbiditet (40). Od ranog djetinjstva do odrasle dobi simptomi EoE prate hijerarhijski i piramidalni obrazac. Klinička slika oscilira ovisno o dobi: zaostajanje u razvoju u najmlađe djece (srednja dob 2,0 god.), povraćanje u starije djece (srednja dob 8,1 god.), bol u trbuhu kod mladih adolescenata (srednja dob 12,0 god.), disfagija (prosječna dob 13,4 god.) i impakcija hrane (srednja dob 16 god.) (41). Klinička prezentacija u djece može biti šarolika. U dojenčadi najčešće se manifestira poteškoćama prilikom hranjenja kao što su zagrcavanje, odbijanje hrane i kašnjenje s uvođenjem krute hrane u prehranu što dovodi do zaostajanja u rastu i razvoju (42). Sporadično povraćanje, nevezano uz obroke također može biti simptom, ali se javlja tek nakon šestog mjeseca života (36). Starija djeca većinom navode mučninu, povraćanje i bolove u epigastriju (42). Djeca u dobi od 11 godina i starija imaju simptome slične odraslima, a to su disfagija i impakcija bolusa hrane. Velika studija baze podataka provedena u Sjedinjenim Američkim Državama 2008. godine zabilježila je dispepsiju, žgaravicu i bolove u trbuhu kao glavne simptome koji se javljaju u 31%

pedijatrijske populacije s EoE. Djeca koja imaju druge atopijske bolesti ili alergije na hranu imaju teže simptome u jednjaku i izraženiju impakciju hrane (39). EoE utječe na prehrambene navike djece i potencira nutritivne komplikacije s rizikom razvoja malnutricije (43). Adolescenti koji su imali epizodu impakcije hrane visoko su rizični za razvoj anksioznosti i anoreksije nervoze (44). Najčešći simptom u odraslih je disfagija prilikom gutanja krute hrane (40). Drugi prevladavajući simptomi su impakcija hrane, žgaravica, bolovi u prsima i gornjem dijelu abdomena (40, 45). Identični simptomi javljaju se i kod GERB-a. Za razliku od djece pothranjenost u odraslih je rijetka jer lako prilagođavaju prehranu svojim tegobama (42). Bolesnici često pronalaze različite načine kako bi olakšali prolaz hrane. Akronim 'IMPACT' identificira ova adaptivna ponašanja: pijenje tekućine uz obroke, modificiranje hrane (rezanje na male komadiće, pire), produživanje vremena obroka, izbjegavanje hrane tvrde konzistencije, pretjerano žvakanje, odbijanje tableta/pilula (46). Endoskopskim pregledom potvrđuje se EoE kod 15% bolesnika koji se žale na disfagiju (40). Disfagija je vodeći razlog za endoskopski pregled, a manifestira se neugodnim osjećajem prilikom gutanja i može progredirati sve do impakcije hrane. Impakcija hrane klinički se prezentira akutnim jakim retrosternalnim bolovima (42). Javlja se u 33-55% djece i odraslih s EoE (47). Boerhaaveov sindrom spontana je ruptura jednjaka koja nastaje uslijed snažnog povraćanja praćena bolovima u prsima i razvojem pneumomediastinuma. Jako je rijetka, ali opasna komplikacija impakcije. Bolovi u prsima, sijaloreja, respiratorni problemi i poremećaji spavanja također su zabilježeni (42).

1.6. Dijagnostika

Kronični simptomi disfunkcije jednjaka, kao što su poteškoće s hranjenjem u dječjoj dobi te disfagija i impakcija u školskoj i adolescentnoj dobi, trebali bi pobuditi sumnju na EoE (36, 48). Dijagnoza se može postaviti isključivo histološkom analizom tkiva, stoga je EGD s višestrukim biopsijama jednjaka nezaobilazna. Patohistološkom analizom bioptata potrebno je pronaći barem 15 intraepitelnih eozinofila jednjaka po velikom vidnom polju bez nakupina eozinofila u želucu ili dvanaesniku za potvrdu dijagnoze (48, 49). Kako bi osjetljivost pretrage bila 99% potrebno je uzeti barem šest bioptata od proksimalnog do distalnog jednjaka pogotovo s područja koja endoskopski odstupaju od normalnog tkiva (36, 49). Iako je nalaz eozinofila ključan pri postavljanju dijagnoze i označava histološki znak bolesti, ne može garantirati patogenezu eozinofilne upale (36). Potrebno je isključiti i čitav niz drugih bolesti i stanja koji mogu biti uzrok eozinofilije jednjaka (49). GERB ima slične simptome, a klinička prezentacija i endoskopski nalaz nisu dovoljno osjetljivi ni specifični. Ukoliko nema kliničkog poboljšanja

na terapiju za GERB potrebno je razmotriti EoE kao potencijalni uzrok (36). Dijagnostički kriteriji revidirani su međunarodnim konsenzusom 2018. godine (49). Visoke doze inhibitora protonske pumpe (IPP) (1mg/kg dva puta dnevno za djecu, 20-40 mg dva puta dnevno za odrasle) primijenjene tijekom osam tjedana uz naknadnu endoskopiju bile su dio dijagnostičkog postupka. Prisutnost eozinofila u jednjaku unatoč primijenjenoj terapiji potvrdila bi dijagnozu EoE, a potpuna remisija klasificirala bi se kao eozinofilija jednjaka koja reagira na IPP (PPI-REE). Danas se IPP-ovi ubrajaju u terapijsku opciju za EoE i kao takvi ne mogu se smatrati dijelom dijagnostičkog kriterija (49, 50). U nekih bolesnika zamijećena je i eozinofilija u perifernoj krvi, ali nije pouzdan dijagnostički znak (51). Nažalost, još uvijek ne postoji neinvazivni biomaker pomoću kojeg bi postavili dijagnozu i pratili aktivnost bolesti, stoga su i dalje nužni invazivni, endoskopski pregledi (52, 53). Potrebno je povećati svijest o EoE kako bi se ranije dijagnosticirao i liječio jer se rizik za pojavu striktura u jednjaku povećava sa svakom dodatnom godinom u kojoj se bolest propusti dijagnosticirati (54).

1.6.1. Endoskopska slika

Abnormalni endoskopski izgled jednjaka nalazimo kod većine bolesnika s EoE u trenutku postavljanja dijagnoze (55). Međutim, u 10% slučajeva sluznica jednjaka doimaće se normalnom što potvrđuje da je biopsija nužna, neovisno o samom izgledu sluznice, kako se ne bi propustila dijagnoza (56). Ne postoji patognomoničan endoskopski nalaz (57). Tipični nalaz uključuje edem, eksudat, brazde, traheizaciju i strikture. Svaka od navedenih promjena može se javljati samostalno ili u kombinaciji s drugim promjenama (55). Jednjak je blijed i edematozan, izbrisanog vaskularnog crteža sluznice (56). Eksudati ili površinski bijeli plakovi na sluznici jednjaka lako se mogu zamijeniti s kandidijazom jednjaka (55, 56). Linearne brazde su linije u sluznici jednjaka položene paralelno s osi jednjaka (55). Koncentrični prsteni u jednjaku mogu biti fiksni (traheizacija) ili prolazni („mačji jednjak“). Jednjak je često uskog promjera što je teško uočiti samim endoskopskim pregledom, ali se može zaključiti ako se javlja otpor prilikom prolaska endoskopa bez jasno uočljivih striktura. Budući da je sluznica fragilna, može se otkidati prilikom prolaska endoskopom što joj daje izgled poput „krep-papira“ (56). Edem, eksudat i brazde odraz su upalnih zbivanja, a prsteni i strikture posljedičnih fibrostenotičnih promjena. Uočene su razlike u vizualnom izgledu jednjaka u djece i odraslih. Dok kod djece dominiraju edem i eksudat, koncentrični prsteni i strikture češći su u odraslih (55). Na temelju provedenog sustavnog pregleda i metaanalize utvrđeno je da je u bolesnika s EoE ukupna prevalencija linearnih brazda u jednjaku 48%, prstena 44%, bljedila/smanjene vaskulature 41%, bijelih plakova 27%, striktura 21% te smanjenog promjera jednjaka 9% (58).

Endoskopski referentni sustav bodovanja (EREFS) validirali su Hirano i sur. s ciljem bolje standardizacije endoskopskih nalaza. Sustav se sastoji od pet značajki, a to su edem, eksudat, prsteni, brazde i strikture. Kratkotrajno se uzimao u obzir i izgled sluznice poput „krep-papira“, ali zbog jako niske prevalencije zanemaren je (59). Ocjenjuje se ozbiljnost edema (0–2), prstena (0–3), eksudata (0–2), brazdi (0–2) i striktura (0–1) posebno za svaku trećinu jednjaka (60). Upotreba EREFS omogućila je identifikaciju abnormalnosti jednjaka u više od 95% bolesnika s EoE. Visoka osjetljivost dokaz je učinkovitosti osmišljenog sustava. Najčešće zabilježene abnormalnosti u odraslih s EoE su prsteni i brazde koje se nalaze u 70-90% odraslih ispitanika. EREFS sustav pokazuje također visok stupanj točnosti pri praćenju odgovora bolesnika nakon ordinirane terapije (59).

1.6.2. Patohistološke promjene

Histološki znak EoE infiltracija je sluznice eozinofilima. Za potvrdu dijagnoze potrebno je pronaći najmanje 15 eozinofila po velikom vidnom polju uz njihovo odsustvo u drugim dijelovima gastrointestinalnog sustava (56). Takav nalaz ima 100%-tnu osjetljivost i 96%-tnu specifičnost (41). Eozinofili su dominantne stanice koji se vide na uzorcima pri bojenju hematoksilin-eozinom. U upalom zahvaćenom području moguće je identificirati i mastocite, bazofile, T i B limfocite (57). Mikroskopski se mogu potvrditi i eozinofilni mikroapscesi koje formiraju nakupine eozinofila (56). Ostala histološka obilježja EoE su hiperplazija bazalnog sloja, spongioza (prošireni unutarstanični prostori), zadebljanje vlakana lamine proprie (56, 57). Važno je da je uzorak uzet adekvatno, odnosno da sadrži laminu propriu kako bi se mogle zapaziti fibrotične promjene (56). Eozinofilija jednjaka povezana je i s drugim bolestima među kojima je GERB najčešći (57). Ipak, GERB uobičajeno zahvaća samo distalni dio jednjaka i u biopsijama se pronalazi manje eozinofila (41).

1.7. Diferencijalna dijagnoza

Premda EoE samim imenom označava nakupljanje eozinofila u jednjaku, eozinofilija jednjaka prisutna je i u drugim bolestima. Za sigurnu dijagnozu potrebno je isključiti diferencijalne dijagnoze, iako u konačnici može biti prisutan i komorbiditet (10).

Tablica 1. Diferencijalne dijagnoze EoE

GERB
Celijakija
Crohnova bolest
Autoimune bolesti vezivnog tkiva
Bulozni pemfigoid
Infekcije (osobito parazitne)
Eozinofilni gastritis, gastroenteritis, kolitis
Atopijske bolesti
Preosjetljivost na lijekove
Ahalazija

Preuzeto i prilagođeno prema: Biedermann L, Straumann A, Greuter T, Schreiner P. Eosinophilic esophagitis-established facts and new horizons. *Semin Immunopathol.* 2021;43: 319–35.

Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze GERB, Crohnova bolest, celijakija, eozinofilni gastrointestinalni poremećaji, preosjetljivost na lijekove, bolesti veziva, ahalazija, pemfigodi, infektivne bolesti (61, 10). Ukoliko se dokaže neka od diferencijalnih dijagnoza bitno je liječiti primarnu bolest te naknadno reevaluirati eozinofiliju jednaka. Ako je ona i dalje postojana uputno je uzeti u obzir EoE (61). Najveći je izazov razlikovati GERB u odnosu na EoE jer nerijetko imaju slične simptome, a klinički i endoskopski nalazi imaju nisku osjetljivost i specifičnost (36). Bolesniku koji ima patološki nalaz 24-satne pH-metrije uz erozivni ezofagitis može se postaviti dijagnoza GERB-a, ali to ne može isključiti i istodobno postojanje EoE (10). Ranije se kao dijagnostički kriterij uzimao odgovor na terapiju IPP-om. Međutim, bolesnici koji imaju pozitivan odgovor na terapiju IPP-om ne razlikuju se od EoE. IPP-ovi su, danas, dio terapijskog protokola za bolesnike s EoE, a ne dijagnostički kriterij. Nijedan pojedinačni test ne može isključiti postojanje GERB-a (36). Da bismo mogli razlikovati ova dva entiteta potrebno je uzeti detaljnu anamnezu i precizno analizirati kliničku sliku uz period praćenja dinamike bolesti (10).

1.8. Liječenje

Ciljevi liječenja bolesnika s EoE su poboljšanje simptoma te povlačenje histoloških promjena jednjaka. EoE unikatan je po činjenici da simptomi i histološka slika nisu uvijek u korelaciji, a poboljšanje simptoma ne podrazumijeva nužno i remisiju bolesti (50). Remisija se pouzdano može potvrditi isključivo ponovnom endoskopsko-histološkom reevaluacijom (62). Tri su temeljna pristupa liječenju: dijeta, lijekovi i dilatacija (50). Terapija treba biti individualno prilagođena ovisno o prevladavajućim simptomima i endoskopskom nalazu (62, 63). Farmakoterapija je ključna opcija u liječenju, dijetom se modificiraju okolišni čimbenici, a dilatacija je nužna u liječenju endoskopskih komplikacija. Za postizanje remisije, ponekad je potrebno kombinirati više terapijskih mogućnosti (64). Glavni terapijski cilj je ukloniti simptome i sanirati upalu jer daljnjom progresijom upale dolazi do ireverzibilnih oštećenja jednjaka (10). Budući da se radi o kroničnoj bolesti, većina bolesnika bilježi relaps nakon prekida terapije (56).

1.8.1. Farmakoterapija

Inhibitori protonске pumpe najčešći su izbor u prvoj liniji liječenja EoE zbog sigurnosti, jednostavnog načina primjene i sposobnosti indukcije i održavanja remisije bolesti (41, 65). Prema recentnim europskim smjernicama, dijagnostički test s IPP-om nije više nužan za potvrdu dijagnoze (65). Kao monoterapija u prvoj liniji liječenja mogu biti korisni za određene bolesnike. Dvadeset tri provedene opservacijske studije potvrdile su histološki odgovor u 42% slučajeva. Ipak, histološka remisija nije se postigla u dvije trećine bolesnika. Navedeni podaci otežavaju preciznu procjenu apsolutne učinkovitosti IPP-ova (66). Iako su kortikosteroidi učinkovitiji, nedostatak formulacija topičkih kortikosteroida, kao i visok sigurnosni profil otvara mjesto IPP-ovima u prvoj liniji liječenja (65). Glavna dva mehanizma djelovanja IPP-ova na EoE su smanjenje refluksa kiseline što omogućava sanaciju mukozne barijere i redukciju izloženost alergenima iz okoliša (41). IPP-ovi imaju i protuupalni učinak smanjenjem interleukinom 13 inducirane proizvodnje eotaksina 3 (49). Preporučena doza za odrasle je 20-40 mg omeprazola dva puta dnevno, a za djecu 1-2 mg/kg dnevno. Terapiju u navedenim dozama potrebno je provoditi tijekom 8 tjedana da bi se mogao procijeniti odgovor (41). Ukoliko se liječenje prekine, nakon 3 do 6 mjeseci dolazi do relapsa bolesti zato je uputno, jednom kad se postigne remisija, nastaviti s dugoročnom primjenom terapije (41, 67). U prospektivnoj multicentričnoj studiji 78,6% djece nakon jednogodišnje primjene IPP-a u

standardnoj dozi bilo je i dalje u remisiji što potvrđuje njihov dugoročni učinak (41). Većina bolesnika u kojih dođe do remisije EoE nakon početne terapije visokim dozama IPP-a, održavaju remisiju i nakon smanjenja doze. Pojedini bolesnici gube početni odgovor na IPP-ove tijekom dugotrajnog praćenja. To je posljedica polimorfizama u CYP2C19 koji su zaslužni za hipermetabolizam IPP-ova (65). Iako su u dugogodišnjoj primjeni, još uvijek nije određena optimalna doza održavanja. Najlogičnije bi bilo postupno smanjivati dozu sve do minimalno učinkovite doze koja može održati bolest u remisiji. Dugotrajna primjena IPP-ova dokazano je sigurna kod odraslih bez značajnih nuspojava, međutim nema dostupnih podatak o sigurnosti dugotrajne primjene u pedijatrijskoj populaciji (68).

Sistemska i topička kortikosteroida učinkoviti su u poticanju remisije bolesti (50). Klinička remisija postiže se već tjedan dana nakon oralne primjene kortikosteroida, a histološka nakon 4 tjedna.

Iako ostvaruju iznimne rezultate u remisiji bolesti, *sistemska kortikosteroida* povezani su s čitavim nizom štetnih nuspojava pa je njihova primjena indicirana samo u bolesnika s teškom disfagijom, strikturama i gubitkom tjelesne mase (62). Primjenjuju se u slučajevima kada se drugim načinima liječenja ne postiže uspjeh (50). U svrhu regresije kliničkih simptoma i histološke slike koristi se prednizon u dozi 1-2 mg/kg/d do maksimalne doze od 40-60 mg dnevno. U svim ostalim slučajevima topički kortikosteroidi su terapija izbora za liječenje (62).

Topički kortikosteroidi sposobni su obnoviti funkciju epitelne barijere i tako pozitivno utjecati na remodeliranje tkiva. Njihov učinak ovisi o duljini izloženosti sluznice samom lijeku (69). Oralni viskozni budezonid (OVB) i flutikazon propionat najčešće su primjenjivani topički kortikosteroidi (62). Topički kortikosteroidi uspješni su u postizanju kliničke i histološke remisije u pedijatrijskih bolesnika i odraslih sa stopom odgovora između 50% i 93% (10). Isti inhalacijski steroidni agensi koji se smatraju sigurnima za korištenje u djece i odraslih s astmom, rutinski se koriste u primarnom liječenju ove bolesti (66). Glavni im je nedostatak brz relaps bolesti nakon prekida terapije (10). Dobro se podnose, a kandidijaza jednjaka javlja se u 4% do 26% bolesnika i uspješno se liječi oralnim antimikoticima. Topički kortikosteroidi ne uzrokuju značajniju adrenalnu supresiju (63). Flutikazon se raspršuje pomoću pumpice u usta i proguta (57). Preporučena dnevna doza iznosi 440-880 µg tijekom 8 tjedana za odrasle, a u pedijatrijskoj populaciji induksijska doza za postizanje remisije je 880–1760 µg/dan (63, 68). Doza održavanja u većini slučajeva u pola je manja od induksijske doze. Zbog peristaltičke pokretljivosti, ubrzanog čišćenja sadržaja jednjaka slinom i uspravnog položaja, jednjak je izazovan organ za primjenu lokalne terapije. Kako bi se spriječilo prebrzo ispiranje lijeka u

želudac nije preporučljivo jesti, piti, ispirati usta ili četkati zube najmanje 30 minuta nakon primjene lijeka (68). Bitno je da se bolesnici striktno pridržavaju uputa za primjenu inhalacijskih kortikosteroida gutanjem kako bi uzimali ispravnu dozu lijeka (63). Oralni viskozni budezonid u obliku pripravka za gutanje preporučuje se u dozi od 1 mg dnevno za djecu mlađu od 10 godina i 2 mg dnevno za djecu stariju od 10 godina. Endoskopskim pregledom nakon 4 do 12 tjedana od uvođenja terapije procjenjuje se histološki odgovor i po potrebi titrira terapija (62).

1.8.2. Dijetoterapija

Prema međunarodnim smjernicama dijetoterapija je jednako učinkovita kao farmakoterapija i dio je prve linije liječenja EoE (44). Opće je poznato kako je hrana jedan od glavnih okidača za nastanak EoE, stoga je ukidanje temeljnog okidača odnosno eliminacijska prehrana logičan pristup liječenju bolesti (44, 70). Implementacija dijetoterapije u starije djece i adolescenata posebno je izazovna jer može za posljedicu imati neadekvatnu prehranu, razvoj averzije prema hrani u manje djece te psihičke poteškoće u starije djece. Postoje tri tipa dijeta: elementarna, empirijska i ciljana eliminacijska dijeta (50).

Elementarna dijeta podrazumijeva prehranu formulom na bazi aminokiselina koja je obogaćena ugljikohidratima, mastima, mineralima i mikronutrijentima (71, 72). Ukidanjem intaktnih proteina iz prehrane ukidaju se potencijalni antigeni iz hrane koji bi mogli stimulirati imunološki odgovor (72). Elementarna dijeta najučinkovitiji je oblik dijetoterapije sa stopom histološke remisije bolesti od 90,8% u djece i odraslih (73). Bolesnici bi trebali biti isključivo na elementarnoj prehrani 4 do 6 tjedana i zatim, nakon što se biopsijom potvrdi histološka remisija, postupno uvoditi hranu, svakih 5 do 7 dana za pojedinu novu namirnicu, počevši od onih namirnica s najmanjim alergenskim potencijalom. Za svaku od namirnica nužno je provjeriti histološki odgovor što podrazumijeva veliki broj ponavljanih endoskopija. Djeci je često potrebno postaviti nazogastričnu sondu zbog lošeg okusa elementarnih formula što povećava opasnost od motoričkog zaostajanja zbog izostanka korištenja žvačnih mišića. Nadalje, elementarne formule su skupe i niske palatabilnosti. Zbog navedenih ograničenja, elementarna dijeta indicirana je samo u djece s višestrukim alergijama na hranu i neuspješnim liječenjem (41).

Empirijska eliminacijska dijeta temelji se na ukidanju najčešćih namirnica za koje je poznato da pokreću EoE. Nakon što se postigne histološka remisija, namirnice se uvode pojedinačno i svakih 4 do 6 tjedna radi se endoskopska evaluacija kako bi se potvrdila ili

isključila remisija. Obzirom na hranu koju obuhvaćaju, postoje tri vrste empirijske eliminacijske dijeta. Eliminacija šest namirnica (6-FED) ukida mlijeko, pšenicu, jaja, soju, orašaste plodove i ribu/školjke iz prehrane. Kliničku i histološku remisiju postiže 72,1% bolesnika. Ova dijeta ne uzrokuje manjak nutrijenata unatoč ukidanju velikog broja namirnica. Eliminacija četiri namirnice (4-FED) uključuje kravljje mlijeko, pšenicu, jaja i mahunarke. Učinkovitija je u djece (64% remisije) u odnosu na odrasle (54% remisije). Eliminacija dvije namirnice (2-FED) limitirana je na mlijeko i gluten. Remisija se postiže u 43% bolesnika. Kako bi se smanjile restrikcije u prehrani i broj endoskopija predložen je tzv. '2-4-6 FED STEP UP' pristup u kojem se započinje s najnižom stopom restrikcije, 2-FED, pa prelazi na 4-FED i na kraju na 6-FED ovisno o odgovoru na određeni stupanj restrikcije (41).

Identifikacija grupe namirnica koje dovode do EoE i uzastopna individualizirana eliminacija temelj su *ciljane eliminacijske dijetе*. Budući da se većina alergijski testiranja temelji na IgE (kožni ubodni testovi, atopijski patch testovi, serumski IgE), a IgE ima samo sporednu ulogu u EoE, valjanosti ovih testova razočaravajuće je niska. Sve dok se ne budu dostupni adekvatni dijagnostički alati, ciljana eliminacijska dijeta ograničene je vrijednosti i ne preporuča se u praksi (10).

1.8.3. Endoskopska dilatacija

Endoskopska dilatacija predstavlja bitan alat u liječenju komplikacija EoE kao što su strikture jednjaka (47). Striktore se javljaju u 30-80% odraslih s EoE. Proporcionalno s dobi i kašnjenjem u postavljanju dijagnoze raste prevalencija striktura budući da se one javljaju kao komplikacija neliječene ili neadekvatno liječene bolesti (74, 75). Endoskopska dilatacija jednostavna je, sigurna i učinkovita metoda za poboljšanje simptoma disfagije kod bolesnika s EoE koji imaju smanjenje promjer jednjaka, međutim nije korisna za bolesnike s normalnim promjerom jednjaka. Prema do sada provedenim istraživanjima 75% bolesnika ima poboljšanje simptoma disfagije nakon provedene dilatacije (76). Ne postoje precizne smjernice kada pristupiti endoskopskoj dilataciji. Preporučuje se za bolesnike koji imaju striktore, impakciju hrane, disfagiju koja ne odgovara na propisanu terapiju, kritične striktore u trenutku postavljanja dijagnoze. Ponavljanje zahvat kako bi se postigao adekvatan promjer jednjaka indicirano je kod bolesnika koji inicijalno imaju manji promjer jednjaka i kod recidiva striktura (75). Više od 50% bolesnika kod kojih je bila indicirana endoskopska dilatacija zahtijevat će dodatne tretmane dilatacije s ciljem kupiranja simptoma. Unutar godinu dana od početne dilatacije često je nužna ponovna dilatacija u odraslih (47). Neprovođenje dilatacije u bolesnika

sa strikturama povećava rizik od impakcije hrane što može rezultirati spontanom perforacijom jednjaka (77). Endoskopska dilatacija nema utjecaja na upalni proces koji se zbiva u EoE stoga je potrebno nastaviti liječenje farmakoterapijom ili dijetoterapijom kako bi se smanjila potreba za naknadnim dilatacijama (75). Meta-analizom utvrđeno je da rizik od perforacije u stručnim centrima iznosi 0,3% što je identično riziku od perforacije uslijed dilatacije kod bolesnika koji nemaju EoE (78). Postproceduralna torakalna bol moguća je nuspojava ovog zahvata na što treba upozoriti bolesnika prije podvrgavanja samoj dilataciji. Bol može trajati nekoliko dana, a dobro odgovara na nesteroidne protuupalne lijekove (77,74). Istraživanje koje su proveli Menard-Katcher i sur. potvrdilo je da se dilatacija može sigurno provoditi i u dječjoj dobi bužiranjem ili balon tehnikom s jednakom učinkovitošću (79). Kod djece s dokazanim strikturama te perzistirajućim simptomima disfagije unatoč liječenju uputno je razmotriti endoskopsku dilataciju kao opciju liječenja (80).

1.9. Praćenje

Aktivnost bolesti prati se prema kliničkim, endoskopskim i histološkim nalazima. Kako bi se objektivizirala klinička slika, stvoreni su upitnici o simptomima disfagije (DSQ) i indeksu aktivnosti EoE (EEsAI). Zahvaljujući EREFS sustavu standardiziran je izgled endoskopskog nalaza. Nedavno je razvijen i alata za histološko bodovanje (EoE-HSS) kako bi i histološki nalaz bio na univerzalan način interpretiran (81). Trenutno je endoskopija jednjaka i dalje metoda izbora u praćenju EoE (82). Postupci endoskopije i biopsije su skupi, zahtijevaju anesteziju, izostanak s posla ili škole, a u malobrojnim slučajevima moguće su komplikacije. Sama metoda ima ograničenja u otkrivanju svih upalnih područja budući da se uzorkuje mali dio ukupne sluznice, a EoE je panefagealna bolest. Nakon postavljanja dijagnoze, ponovna endoskopija obično se izvodi nakon što se simptomi poprave te 8-12 tjedana od početka liječenja. Nakon ove druge endoskopije, postoje različiti protokoli praćenja aktivnosti bolesti ovisno o izabranoj terapiji (83). Broj potrebnih endoskopija ovisi o izabranom načinu liječenja. Ukoliko su kortikosteroidi terapija izbora, to zahtijeva 2-3 endoskopije na samom početku s nadzornim endoskopijama svakih 6 do 12 mjeseci. Ako je izbor liječenja 6-FED bit će potrebno 10 endoskopija tijekom 20 mjeseci. Budući da je EoE doživotna bolest nužan je razvoj manje invazivne metode praćenja. Kao manje invazivni postupci razmatrani su nazalna endoskopija, „string test“, „cytosponge test“ i mukozna impedancija. Bitno je naglasiti da niti jedan od navedenih postupaka nije potpuno neinvazivan. Idealno bi bilo pronaći biomarker iz krvi na temelju kojeg bi se moglo zaključiti o aktivnosti bolesti. Kao potencijalni biomarker za praćenje

bolesti navodi se razina progenitora eozinofila u krvi (82). Prema istraživanju Hendersona i sur. razina progenitora eozinofila viša je u aktivnoj fazi bolesti u bolesnika na dijetoterapiji. Dokazno je da su razine progenitora eozinofila u korelaciji s patohistološkim nalazom. Progenitor eozinofila ima potencijala u praćenju aktivnosti EoE u bolesnika na dijetoterapiji čime bi se smanjio broj potrebnih endoskopija (84).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

1. Ispitati pojavnost eozinofilnog ezofagitisa na Odjelu za gastroenterologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu.
2. Istražiti demografska obilježja, antropometriju, klinički fenotip (simptomi i znakovi, pridružena atopija), laboratorijske parametre atopije te sezonalnost postavljanja dijagnoze u skupini djece s novootkrivenim eozinofilnim ezofagitisom.

Postavljene su sljedeće hipoteze istraživanja:

1. EoE češće se javlja u muškog spola.
2. Bolesnici s EoE imaju visoku stopu pratećih atopijskih bolesti (alergijski rinitis, astma i atopijski dermatitis).
3. Kod postavljanja dijagnoze djeca su često pothranjena.
4. Klinički se EoE najčešće prezentira simptomima disfunkcije jednjaka.
5. Senzitivizacija na nutritivne i inhalacijske alergene često se može dokazati u bolesnika s EoE.
6. Postoji sezonalnost postavljanja dijagnoze EoE.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ustroj istraživanja

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

3.2. Mjesto istraživanja

Istraživanje je provedeno na Odjelu za gastroenterologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu.

3.3. Ispitanici

U ovo retrospektivno presječno istraživanje bilo je uključeno 25 ispitanika životne dobi od 7 do 17 godina koji su bili hospitalizirani na Odjelu za gastroenterologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu pod dijagnozom EoE u razdoblju od 1. siječnja 2013 do 1. ožujka 2022.

Kriterij uključenja:

- Djeca oba spola s potvrđenom dijagnozom EoE

Kriterij isključenja:

- Bolesnici koji su imali nepotpunu dokumentaciju

3.4. Metode prikupljanja podataka

Podaci o svim ispitanicima prikupljeni su iz digitalne arhive službene bolničke medicinske dokumentacije Odjela za gastroenterologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu.

3.5. Mjerenja i druga opažanja

Za svakog bolesnika prikupljeni su sljedeći podaci:

1. Ime i prezime bolesnika, spol i dob;
2. Antropometrijski parametri pribavljeni su mjerenjem tjelesne mase medicinskom vagom s utezima (Seca, UK) te mjerenjem tjelesne visine stadiometrom bez obuće. ITM (indeks tjesne mase) izračunat je na temelju ovih podataka. Z-score određen je zahvaljujući kalkulatoru ITM – percentila za dob koji uzima u obzir razlike u dobi, spolu i visini;
3. Klinički fenotip – simptomi i znakovi bolesti kao što su: bol u trbuhu, disfagija, odinofagija, impakcija bolusa hrane, povraćanje te pridružene atopije: alergijski rinitis, astma i atopijski dermatitis;
4. Od laboratorijskih parametara – postotak perifernih eozinofila te ukupni IgE izražen apsolutnim brojem;
5. Prikupljene su i informacije o kalendarskom mjesecu postavljanja dijagnoze s ciljem utvrđivanja postoji li sezonalna postavljanja dijagnoze bolesti;
6. Evidencija o postojanju senzitivizacije na nutritivne i inhalacijske alergene.

3.6. Etička načela

Ovo istraživanje provedeno je u skladu s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) te pravilima Helsinške deklaracije (1964. – 2013.). Prava i osobni podaci ispitanika u potpunosti su šticeeni u skladu sa Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN 169/04, 37/08) i Zakonom o zaštiti osobnih podataka (NN 103/03-106/12). Za pristup potrebnim podacima zatražili smo i dobili odobrenje Etičkog povjerenstva KBC-a Sestre milosrdnice, klasa: 003-06/22-03/017, 14. 7. 2022.

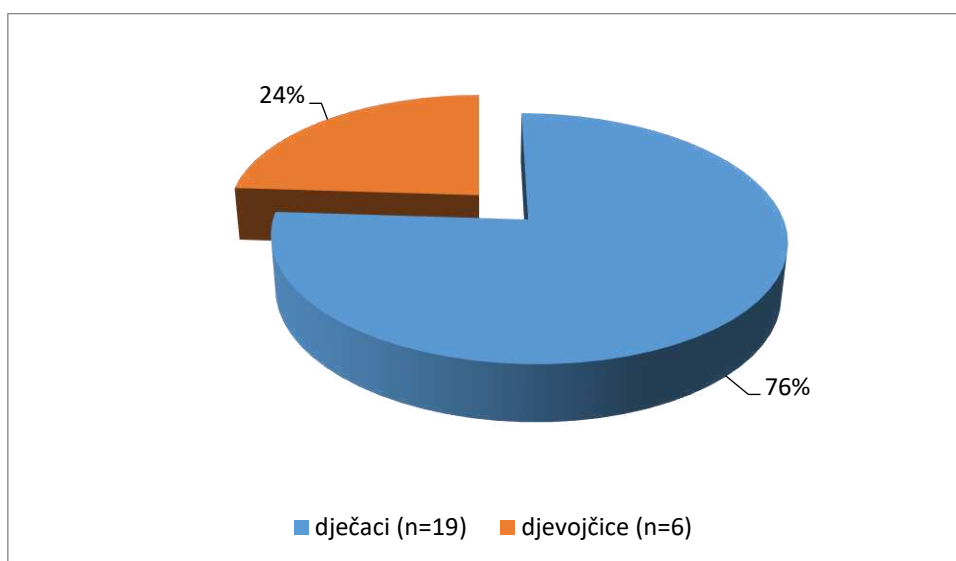
3.7. Statistička obrada podataka

Prikupljeni podaci uneseni su u Microsoft Excel program za tablični prikaz. Statistička obrada podataka napravljena je pomoću programskog paketa MedCalc (MedCalc Software Inc., Ostend, Belgija). Rezultati su interpretirani na razini statističke značajnosti $P < 0,05$. Kvantitativni podaci prikazani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom te medijanom i rasponom, a kategorijske varijable opisane su apsolutnim brojevima i postocima. Za usporedbu varijabli korišteni su: T-test za nezavisne uzorke, Fisherov egzaktni test za male uzorke te Mann-Whitney test za usporedbu kvantitativnih podataka između dviju skupina. Grafička obrada podataka napravljena je pomoću Microsoft Excel programa.

4. REZULTATI

U Odjelu za gastroenterologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu liječeno je 25 djece s dijagnozom EoE u razdoblju od 1. siječnja 2013. do 1. ožujka 2022. godine.

Od ukupnog broja djece bilo je 19 (76%) dječaka i 6 (24%) djevojčica što prikazuje Slika 1. Prosječna životna doba dječaka i djevojčica zajedno iznosi $13,4 \pm 3$ god. (min-maks:7-17). Prosječna životna doba dječaka iznosi $12,6 \pm 2,9$ god. (min-maks:7-17), a djevojčica $15,7 \pm 1,2$ (min-maks:14-17 god). Prosječna životna dob dječaka je manja za 3,1 god. (95% CI 0,51-5,6 god) nego djevojčica ($P=0,020$).



Slika 1. Prikaz udjela dječaka i djevojčica oboljelih od EoE u periodu od 1. siječnja 2013. do 1. ožujka 2022.

U Tablici 2. prikazana su antropometrijska obilježja u ukupnom uzorku i u odnosu na spol. Od antropometrijskih parametara analizirali smo ITM, ITM centile (ispitanike smo podijelili u dvije skupine: <10 ; ≥ 10) te Z-score. Najniži ITM zabilježen u dječaka iznosi $13,9 \text{ kg/m}^2$, a najviši $29,9 \text{ kg/m}^2$. U djevojčica najniži ITM iznosi $13,8 \text{ kg/m}^2$, a najviši $24,2 \text{ kg/m}^2$. Prosječni ITM u dječaka iznosi $19,7 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$, a u djevojčica $19,6 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$. Nismo dokazali statistički značajnu razliku ITM između dječaka i djevojčica ($P= 0,966$).

Od ukupnog broja ispitanika njih 13 (52%) bilo je pothranjeno. Pothranjenost je utvrđena kod 10 (52%) od ukupno 19 dječaka koji su sudjelovali u istraživanju. Od ukupno 6 djevojčica, 3 (50%) bile su pothranjene.

Za usporedbu dječaka i djevojčica s ITM centilima, ITM centile smo podijelili u dvije skupine: <10; ≥10. Nismo dokazali statistički značajnu razliku ITM centila (<10; ≥10) između dječaka i djevojčica ($P=0,637$).

Najveći broj ispitanika je bio u granicama normale po Z-score (≥ -2 do $\leq +2$). Od dva ispitanika koj su bil pothranjeni (Z-score < -2), jedan je imao Z-score -2,04, a drugi -4,19. Od troje ispitanika koji su bili preuhranjeni (Z-score > +2) jedan je imao Z-score 2,18, drugi 2,5, a treći 2,9.

Tablica 2. Prikaz antropometrijskih obilježja u ukupnom uzorku i u odnosu na spol

	Ukupno (n=25)	Dječaci (n=19)	Djevojčice (n=6)	P
ITM (kg/m²) Prosjek ± SD (min-maks)	19,7 ± 4,5 (13,8-29,9)	19,7 ± 4,8 (13,9-29,9)	19,6 ± 3,9 (13,8-24,2)	0,966 *
Pothranjenost; n (%)				
ne	12 (48)	9 (47)	3 (50)	
da	13 (52)	10 (52)	3 (50)	
ITM-centila; n (%)				0,637†
<10	7 (28)	6 (32)	1 (17)	
10-90	15 (60)	10 (52)	5 (83)	
>90	3 (12)	3 (16)		
Z-score				
<-2	2 (8)			
≥-2 do ≤ +2	20 (80)			
>+2	3 (12)			

ITM – indeks tjelesne mase; maks – maksimum; min – minimum; SD – standardna devijacija
*T test; †Fisherov egzaktni test

U Tablici 3. nalazi se prikaz kliničkih fenotipova i pojedinih vrsta atopije u ukupnom uzorku i u odnosu na spol. EoE se najčešće klinički manifestirao bolovima u trbuhu što je potvrđeno u ukupno 12 (48%) ispitanika i to 7 (37%) dječaka i 5 (83%) djevojčica. Povraćanje predstavlja drugi najčešći klinički fenotip zabilježen u ukupno 7 (28%) ispitanika od kojih je 5 (26%) dječaka i 2 (33%) djevojčice. Od ukupnog broja ispitanika njih 6 (20%) žalilo se na disfagiju, a riječ je isključivo o dječacima. Odinofagija i impakcija bolusa hrane također su

zabilježene samo kod dječaka. Odinofagija se javila u 5 (20%), a impakcija bolusa hrane u 4 (16%) ispitanika.

Od ukupno 25 ispitanika 13 (52%) je imalo pridruženu atopiju, 10 (53%) dječaka i 3 (50%) djevojčice. Kod najvećeg broja ispitanika, 6 (24%), 4 (21%) dječaka i 2 (33%) djevojčice utvrđen je alergijski rinitis. Astma je potvrđena u 5 (20%) ispitanika i to isključivo dječaka. Atopijski dermatitis zabilježen je u 4 (16%) ispitanika, 3 (16%) dječaka i 1 (17%) djevojčica.

Nema statistički značajne razlike boli u trbuhu ($P=0,073$), disfagije ($P=0,278$), odinofagije ($P=0,289$), impakcije bolusa hrane ($P=0,540$), povraćanje ($P=1$), atopije ($P=1$), alergijski rinitis ($P=0,606$), astme ($P=0,289$), atopijskog dermatitisa ($P=1$) između dječaka i djevojčica.

U skupini od 13-ero djece s atopijom njih:

- 6 (46%) je imalo alergijski rinitis,
- 5 (38%) astmu
- 4 (31%) atopijski dermatitis.

Jedno dijete imalo je i atopijski dermatitis i astmu, a jedno dijete imalo je atopijski dermatitis i alergijski rinitis istovremeno.

Tablica 3. Broj (%) djece prema kliničkom fenotipu i vrsti atopije u ukupnom uzorku i u odnosu na spol

	Ukupno (n=25)	Dječaci (n=19)	Djevojčice (n=6)	<i>P</i>*
Bol u trbuhu	12 (48)	7 (37)	5 (83)	0,073
Disfagija	6 (24)	6 (32)	0	0,278
Odinofagija	5 (20)	5 (26)	0	0,289
Impakcija bolusa hrane	4 (16)	4 (21)	0	0,540
Povraćanje	7 (28)	5 (26)	2 (33)	1
Atopija	13 (52)	10 (53)	3 (50)	1
Alergijski rinitis	6 (24)	4 (21)	2 (33)	0,606
Astma	5 (20)	5 (26)	0	0,289
Atopijski dermatitis	4 (16)	3 (16)	1 (17)	1

*Fisherov egzaktni test

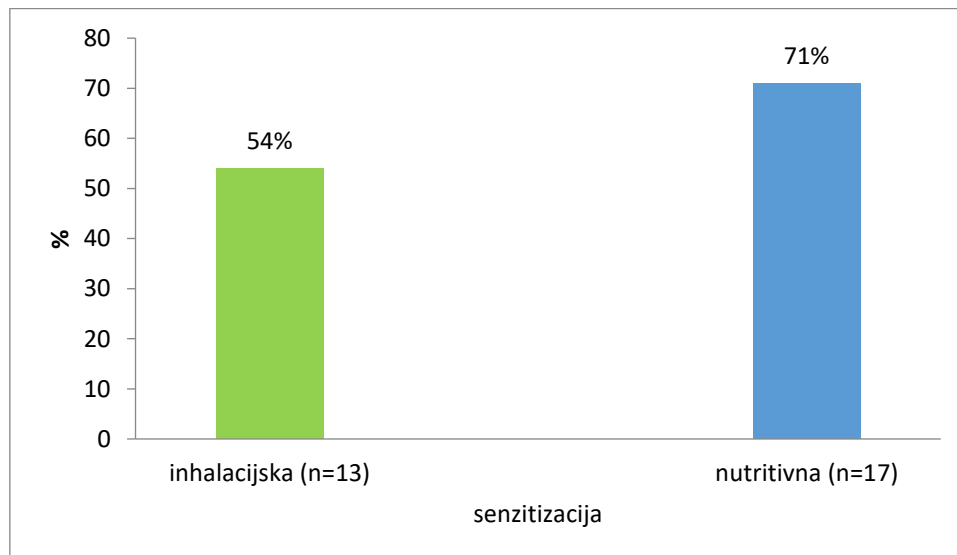
U Tablici 4. prikazane su senzitivizacije na nutritivne i inhalacijske alergene. Podatke o inhalacijskoj i nutritivnoj senzitivizaciji imali smo za 24 ispitanika. Kod 13 (54%) ispitanika utvrđena je inhalacijska senzitivizacija. Kada uzmemo u obzir spol, vidimo da je inhalacijska senzitivizacija potvrđena u 10 (56%) dječaka i 3(50%) djevojčica. Više ispitanika imalo je potvrđenu nutritivnu senzitivizaciju, njih 17 (71%), 14 (78%) dječaka i 3 (50%) djevojčica. U 10-ero djece (40%) nađena je i nutritivna i inhalacijska senzitivnost. Nismo dokazali statistički značajnu razliku u nutritivnoj senzitivnosti ($P=0,307$) ni u inhalacijskoj senzitivnosti ($P=1$) između dječaka i djevojčica.

Tablica 4. Broj (%) djece prema senzitivizaciji na nutritivne i inhalacijske alergene u ukupnom uzorku i u odnosu na spol

Senzitivizacija	Ukupno (n=25)	Dječaci (n=19)	Djevojčice (n=6)	<i>P</i> *
Inhalacijska	13 (54)	10 (56)	3 (50)	1
Nutritivna	17 (71)	14 (78)	3 (50)	0,307

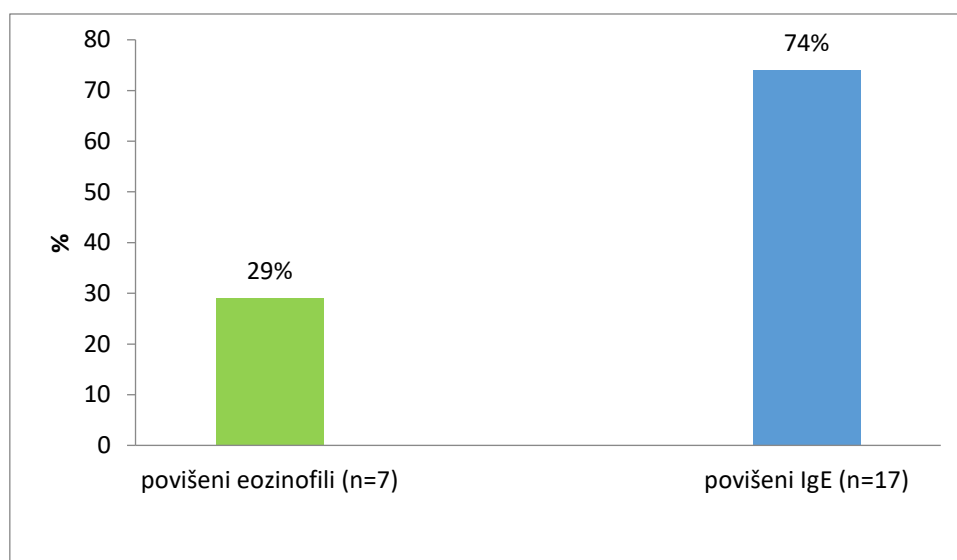
*Fisherov egzaktni test

Prikaz udjela inhalacijskih i nutritivnih senzitivizacija među ispitanicima nalazi se na Slici 2. Nutritivna senzitivizacija zabilježena je kod 17 (71%) ispitanika, a inhalacijska kod 13 (54%) ispitanika.



Slika 2. Prikaz udjela inhalacijske i nutritivne senzitivizacije u skupini djece oboljele od EoE

Analizirali smo i laboratorijske parametre (periferni eozinofili, ukupni IgE). Podatke o perifernim eozinofilima imali smo za 24 ispitanika, a ukupni IgE za 23 ispitanika. Eozinofilija je zabilježena u 7 (29%) ispitanika, 5 (28%) dječaka i 2 (33%) djevojčice. Povišene apsolutne vrijednosti ukupnog IgE izmjerene su u 17 (74%) ispitanika i to 14 (78%) dječaka i 3 (60%) djevojčica. Povišeni periferni eozinofili i ukupni IgE prikazani su na Slici 3.



Slika 3. Prikaz udjela povišenih eozinofila i ukupnog IgE u djece oboljele od EoE

U Tablici 5. prikazani su laboratorijski parametri u ukupnom uzorku i u odnosu na spol. Periferni eozinofili u postotku prosječno su iznosili $6,2 \pm 3,6$. Najniže zabilježeni bili su 2%, a najviše 13%. Medijan za ukupni IgE među ispitanicima iznosio je 204 (22-5000), za dječake 220 (22-5000) i 112 (27-1775) za djevojčice. Sve navedeno prikazano je u Tablici 4.

Nema statistički značajne razlike eozinofila između dječaka i djevojčica ($P=0,276$), kao ni apsolutnih vrijednosti ukupnog IgE ($P=0,412$).

Nismo dokazali statistički značajnu povezanost povišenih vrijednosti eozinofila ($P=1$), kao ni povišenih vrijednosti ukupnog IgE ($P=0,576$) sa spolom djece.

Od 25-ero djece njih:

- 7 (29%) je imalo povišene eozinofile,
- 17 (74%) je imalo povišen ukupni IgE

Četvero djece (67%) je imalo i povišene eozinofile i povišen ukupni IgE.

Tablica 5. Laboratorijski parametri u ukupnom uzorku i u odnosu na spol

	Ukupno (n=25)	Dječaci (n=19)	Djevojčice (n=6)	<i>P</i>
Eozinofili (%)	6,2 ± 3,6	6 ± 3,7	6,6 ± 3,5	0,276*
Prosjeak ±SD (min-maks)	(2-13)	(2-13)	(2-12)	
Povišeni eozinofili; n (%)	7 (29)	5 (28)	2 (33)	1
Ukupni IgE- kIU/L medijan(min-maks)	204 (22-5000)	220 (22-5000)	112 (27-1775)	0,412†
Povišeni ukupni IgE	17 (74)	14 (78)	3 (60)	0,576

IgE – imunoglobulin E; maks – maksimum; min – minimum; SD – standardna devijacija

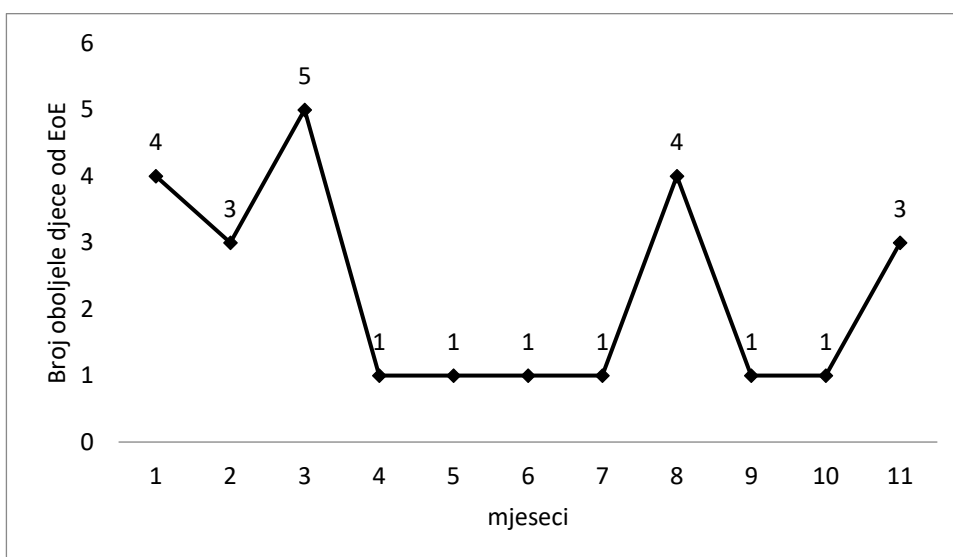
*T test; † Mann-Whitney test

Analizirali smo i kalendarski mjesec postavljanja dijagnoze s ciljem utvrđivanja sezonalnosti bolesti.

U našem uzorku (n=25) u:

- 12 (48%) djece dijagnosticirano je EoE u zimskim mjesecima (siječanj, veljača ožujak),
- 3 (12%) dijagnosticirano je u proljeće (travanj, svibanj, lipanj),
- 5 (20%) dijagnosticirano je u ljetnim mjesecima (srpanj, kolovoz, rujan),
- 5 (20%) dijagnosticirano je u jesenskim mjesecima (listopad, studeni, prosinac).

Najvećem broju djece dijagnosticirano je EoE u zimskim mjesecima i to za 2,4 puta više nego u ljetnim i jesenskim mjesecima i za 4 puta više nego u proljeće.



Slika 4. Prikaz broja djece oboljelih od EoE prema mjesecima.

5. RASPRAVA

Danas se EoE sve češće dijagnosticira. Bolest pogađa 0,7 % svjetske populacije (13). U literaturi se mogu pronaći različiti podaci o incidenciji. Incidencije u različitim zemljama svijeta su raznolike, na primjer u Novom Zelandu incidencija se procjenjuje na 2,12/100 000 djece, u Srbij na 0,85/100 000 djece, a Utah u Sjedinjenim Američkim Državama procjenjuje incidenciju na 24/100 000 djece godišnje (85, 86, 87). U sustavnom pregledu s metaanalizom, ukupna incidencija EoE procjenjuje se na 5,1 (1,5-10,9) na 100 000 djece godišnje. Rezultati su se značajno razlikovali između različitih istraživanja što je odraz različitog metodološkog pristupa u pojedinoj studiji kao i dostupnosti endoskopskog pregleda koji je nužan za ispravno postavljanje dijagnoze (88). U našem istraživanju, devetogodišnjem razdoblju, sudjelovalo je 25 ispitanika. Riječ je o malom uzorku ispitanika budući da su podaci uzeti samo iz KBC-a Sestre milosrdnice kojem gravitira trećina djece koja žive u Zagrebu, a KBC Sestre milosrdnice predstavlja tek jedan od tri medicinska centra u Zagrebu koja postavljaju dijagnozu EoE.

U 25 ispitanika s EoE omjer spolova bio je 3,17:1 ukupno-s 19 (76%) dječaka i 6 (24%) djevojčica, što odgovara rezultatima iz literature koja opisuje da se bolest češće dijagnosticira u muškog spola u omjeru od 3:1 do 4:1 (89). Prosječna životna doba ispitanika u našem istraživanju iznosila je $13,4 \pm 3$ god. (min-maks: 7-17). U istraživanju Ristić i sur. provedenom u Srbiji bilo je uključeno 35 djece, prosječna životna dob ispitanika iznosila je $12,45 \pm 3,77$ god. što je slično našem istraživanju (86). Prema izračunatom ITM za svakog ispitanika (25), utvrdili smo da njih 13 (52%) bilo pothranjeno što potvrđuje otprije poznatu činjenicu da djeca često mijenjaju prehrambene navike s ciljem olakšavanja simptoma što u konačnici može rezultirati malnutricijom (40). Međutim, na temelju raspodjela ispitanika prema ITM centilama možemo zaključiti da je većina ispitanika, njih 15 (60%) bila urednog nutritivnog statusa. Takve rezultate imali su i Zdanowicz i sur. u svom istraživanju (51). Razlika u dobivenim rezultatima kada analiziramo samo ITM ili ITM centile ne iznenađuje, budući da su ITM centile preciznije jer uspoređuju ITM ispitanika s očekivanim ITM za dob. Činjenicu da je većina ispitanika bila urednog nutritivnog statusa dodatno potvrđuje i analiza Z-score ispitanika kojom se utvrdilo da 20 (80%) ima uredan Z-score ≥ -2 do $\leq +2$.

EoE najčešće se klinički očitovao bolovima u trbuhu što je potvrđeno u 48% ispitanika. U istraživanju koje su proveli Zdanowicz i sur. čak 70% djece žalilo se na bolove u trbuhu (50%) (51). Pinheiro i sur. u svom istraživanju, provedenom na brazilskoj pedijatrijskoj populaciji, također su imali bol u trbuhu kao najčešći klinički fenotip kojim se prezentiralo 82% ispitanika (90). Na temelju drugih do sada provedenih istraživanja možemo zaključiti da je bol u trbuhu jedan od glavnih simptoma EoE u pedijatrijskoj populaciji. Dalje po učestalosti u

našem istraživanju javljaju se: povraćanje (28%), disfagija (24%), odinofagija (20%) te impakcija bolusa hrane (16%). Vidimo da su simptomi disfunkcije jednjaka (disfagija, odinofagija i impakcija bolusa hrane) manje zastupljeni u odnosu na nespecifične simptome (bol u trbuhu, povraćanje) što je vjerojatno rezultat dobne raspodjele ispitanika jer poznato je da klinička slika oscilira ovisno o dobi što su potvrdili Visaggi i sur. usporedbom dobi bolesnika i kliničke prezentacije (41). Impakcija bolusa hrane najrjeđi je klinički fenotip koji se javio u 16 % ispitanika što odgovara činjenici da se dominantno javlja u odrasloj populaciji (41). Nismo dokazali statistički značajnu razliku boli u trbuhu ($P=0,073$), disfagije ($P=0,278$), odinofagije ($P=0,289$), impakcije bolusa hrane ($P=0,540$), povraćanje ($P=1$) u odnosu na spol.

Pridružena atopija zabilježena je u 52% ispitanika što se može dovesti u korelaciju s činjenicom da se EoE češće dijagnosticira kod bolesnika s već potvrđenom atopijskom bolešću. Naime, poznato je da 50-60% bolesnika s EoE ima već prije opterećenu osobnu anamnezu drugim dijagnosticiranim atopijskim bolestima prije postavljanja dijagnoze EoE (76). U našem istraživanju najveći dio ispitanika (20%) imao je dijagnosticiran alergijski rinitis, a najmanji dio (16%) atopijski dermatitis. Metaanaliza González-Cervera i sur. pokazala je da je alergijski rinitis najčešća alergijska bolest u EoE bolesnika neovisno o njihovoj dobi (91). Samo dvoje ispitanika imalo je istovremeno dvije pridružene atopijske bolesti. Nismo dokazali statistički značajnu razliku atopije ($P=1$), alergijskog rinitisa ($P=0,606$), astme ($P=0,289$), atopijskog dermatitisa ($P=1$) između dječaka i djevojčica. Slične rezultate imali su Lee i sur. u svom istraživanju provedenom u Koreji (92). U tom istraživanju 57% ispitanika imalo je atopiju. Najčešći je bilo alergijski rinitis (36%), zatim atopijski dermatitis (21%), a najrjeđa astma (7%).

Senizitizaciju na nutritivne alergene imalo je 71%, a na inhalacijske alergene 54% ispitanika od ukupno 24 ispitanika za koje smo imali podatke o nutritivnoj i inhalacijskoj senzitivaciji. U 40% djece dokazana je istovremeno prisutna nutritivna i inhalacijska senzitivacija. Nismo dokazali statistički značajnu razliku niti u nutritivnoj senzitivaciji ($P=0,307$), niti u inhalacijskoj senzitivaciji ($P=1$) između dječaka i djevojčica. Kod bolesnika s dijagnosticiranim EoE senzitivacija je relativno česta i to češće nutritivna u odnosu na inhalacijsku što je potvrdilo i naše istraživanje (93). Preosjetljivost na nutritivne i inhalacijske alergene uočena je u 75% do 79% ispitanika u pedijatrijskom kohortnom istraživanju (94). U istraživanju koje su proveli Azzano i sur. 80 % ispitanika imalo je pozitivne testove koji su govorili u prilog inhalacijske i/ili nutritivne senzitivacije (95).

Periferni eozinofili u postotku prosječno su iznosili $6,2 \pm 3,6$ %. Povišene relativne vrijednosti perifernih eozinofila dokazane su kod 29% ispitanika. Navedene podatke ne možemo usporediti s do sada provedenim istraživanjima u pedijatrijskoj populaciji budući da se u našem istraživanju gledala relativna vrijednost perifernih eozinofila izražena postotkom, a u svim drugim istraživanjima uzimala se u obzir isključivo apsolutna vrijednost eozinofila.

Medijan za ukupni serumski IgE među ispitanicima u našem istraživanju iznosio je 204 (22-5000) kIU/L. Čak 74% ispitanika imalo je povišenu vrijednost ukupnog IgE. Već otprije je poznato da je EoE kod odraslih povezan s povišenim ukupnim IgE u serumu (96). Povišene vrijednosti ukupnog IgE u serumu dokazane su i u istraživanju provedenom među korejskom pedijatrijskom populacijom u kojem je medijan za ukupni IgE bio 372,2 (3,9- 3035) IU/mL (91). Navedeno potvrđuje činjenicu da i pedijatrijski bolesnici s EoE imaju povišene vrijednosti ukupnog IgE i potkrepljuje tezu da je EoE u osnovi alergijska bolest.

Najvećem broju ispitanika EoE dijagnosticiran je u zimskim mjesecima (siječanj, veljača, ožujak) i to za 2,4 puta više nego u ljetnim i jesenskim mjesecima i za 4 puta više nego u proljetnim mjesecima. Na temelju dobivenih rezultata možemo zaključiti da postoje sezonske varijacije u postavljanju dijagnoze te da su se simptomi javili ranije jer je potrebno određeno vrijeme od pojave prvih simptoma preko postavljanja kliničke sumnje pa u konačnici do postavljanja dijagnoze. Fahey i sur. uočili su sezonske varijacije u pojavi simptoma kao i dijagnozi EoE. Utvrdili su da je najveći broj ispitanika simptome prijavio u razdoblju od srpnja do rujna što je bilo u korelaciji s vršnim vrijednostima peludi trave, a najviše dijagnosticiranih bilo je u razdoblju nakon, od listopada do prosinca (33).

Glavni ograničavajući čimbenik ovog istraživanja bio je mali broj ispitanika (svega 25). Obzirom da se radi o relativno novoj, ali i rijetkoj bolesti koja pogađa svega 0,7% svjetske populacije (u istraživanju Dellon i sur. 2018.) bilo je otežano usporediti ispitivana obilježja u odnosu na isključivo pedijatrijsku populaciju.

6. ZAKLJUČCI

1. EoE rijetka je bolest od koje češće oboljevaju muška djeca.
2. Veliki broj bolesnika ima otprije potvrđen neki oblik atopije, senzitivizaciju na nutritivne i inhalacijske alergene, kao i povišene vrijednosti ukupnog serumskog IgE što govori u prilog alergijskoj podlozi bolesti.
3. U bolesnika koji imaju atopiju, a jave se simiptomi difunkcije jednjaka potrebno je uzeti u obzir EoE kao potencijalni uzrok problema.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Dobbins JW, Sheahan DG, Behar J. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterology*. 1977;72:1312-6.
2. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci*. 1993;38:109-16.
3. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*. 2015;373:1640-8.
4. Wojas O, Żalikowska-Gardocka M, Krzych-Fałta E, Samoliński B, Przybyłkowski A. Eosinophilic esophagitis: an interdisciplinary clinical problem. *Postepy Dermatol Alergol*. 2021;38:36-42.
5. Muir AB. Eosinophilic Esophagitis. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2018;48:99-101.
6. Carr S, Chan ES, Watson W. Eosinophilic esophagitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14:58.
7. Navarro P, Arias A, Arias-González L, Laserna-Mendieta EJ, Ruiz-Ponce M, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49:1116-25.
8. Agulló-García A, Cubero JL, Lezaun A, Boné J, Guallar I, Colás C. Clinical and anatomopathological features of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020;48:560-7.
9. Molina-Infante J, Gonzalez-Cordero PL, Ferreira-Nossa HC, Mata-Romero P, Lucendo AJ, Arias A. Rising incidence and prevalence of adult eosinophilic esophagitis in midwestern Spain (2007-2016). *United European Gastroenterol J*. 2018;6:29-37.
10. Biedermann L, Straumann A, Greuter T, Schreiner P. Eosinophilic esophagitis-established facts and new horizons. *Semin Immunopathol*. 2021;43: 319-35.
11. Kumar S, Choi SS, Gupta SK. Eosinophilic esophagitis: current status and future directions. *Pediatr Res*. 2020;88:345-7.
12. 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*. 2021;102:342-56.
13. Benninger MS, Strohl M, Holy CE, Hanick AL, Bryson PC. Prevalence of atopic disease in patients with eosinophilic esophagitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7:757-62.

14. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154:319-32.
15. Tukan A, Biank VF. Eosinophilic esophagitis for the general pediatrician. *Pediatr Ann*. 2021;50:325-9.
16. Moawad FJ. Eosinophilic esophagitis: incidence and prevalence. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2018;28:15-25.
17. Hruz P. Epidemiology of eosinophilic esophagitis. *Dig Dis*. 2014;32:40-7.
18. Van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJPM, Bredenoord AJ. Rapidly increasing incidence of eosinophilic esophagitis in a large cohort. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25:47-52.
19. Ferreira CT, Vieira MC, Furuta GT, Barros FCLF, Chehade M. Eosinophilic esophagitis- where are we today? *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95:275-81.
20. Lehman HK, Lam W. Eosinophilic Esophagitis. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66:955-65.
21. Dowling PJ, Neuhaus H, Polk BI. The role of the environment in eosinophilic esophagitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57:330-9.
22. D'Alessandro A, Esposito D, Pesce M, Cuomo R, De Palma GD, Sarnelli G. Eosinophilic esophagitis: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015;6:150-8.
23. Racca F, Pellegatta G, Cataldo G, Vespa E, Carlan E, Pelaia C i sur. Type 2 inflammation in eosinophilic esophagitis: from pathophysiology to therapeutic targets. *Front Physiol*. 2022;12:815842.
24. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT i sur. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154:333-45.
25. Jensen ET, Kuhl JT, Martin LJ, Langefeld CD, Dellon ES, Rothenberg ME. Early-life environmental exposures interact with genetic susceptibility variants in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:632-7.
26. Lyles J, Rothenberg M. Role of genetics, environment, and their interactions in the pathogenesis of eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Immunol*. 2019;60:46-53.
27. Kottyan LC, Parameswaran S, Weirauch MT, Rothenberg ME, Martin LJ. The genetic etiology of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:9-15.
28. Jensen ET, Kuhl JT, Martin LJ, Rothenberg ME, Dellon ES. Prenatal, intrapartum, and postnatal factors are associated with pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:214-22.
29. Capucilli P, Hill DA. Allergic comorbidity in eosinophilic esophagitis: mechanistic relevance and clinical implications. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57:111-27.

30. Spergel J, Aceves SS. Allergic components of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:1-8.
31. Aceves SS. Food and aeroallergens in eosinophilic esophagitis: role of the allergist in patient management. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30:391-5.
32. Atkins D. Aeroallergens in eosinophilic esophagitis: significant triggers or noise in the system? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:1-2.
33. Fahey L, Robinson G, Weinberger K, Giambrone AE, Solomon AB. Correlation between aeroallergen levels and new diagnosis of eosinophilic esophagitis in NYC. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:22-5.
34. Vinit C, Dieme A, Courbage S, Dehaine C, Dufeu CM, Jacquemot S i sur. Eosinophilic esophagitis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Arch Pediatr.* 2019;26:182-90.
35. Rochman M, Travers J, Miracle CE, Bedard MC, Wen T, Azouz NP i sur. Profound loss of esophageal tissue differentiation in patients with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:738-49.
36. De Matteis A, Pagliaro G, Corleto VD, Pacchiarotti C, Di Giulio E, Villa MP. Eosinophilic esophagitis in children: clinical findings and diagnostic approach. *Curr Pediatr Rev.* 2020;16:206-14.
37. 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;12:595762.
38. Kanikowska A, Hryhorowicz S, Rychter AM, Kucharski MA, Zawada A, Iwanik K i sur. Immunogenetic, molecular and microbiotic determinants of eosinophilic esophagitis and clinical practice-a new perspective of an old disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22:10830.
39. Markowitz JE, Clayton SB. Eosinophilic esophagitis in children and adults. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2018;28:59-75.
40. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA i sur. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:3-20.
41. Visaggi P, Savarino E, Sciume G, Di Chio T, Bronzini F, Tolone S i sur. Eosinophilic esophagitis: clinical, endoscopic, histologic and therapeutic differences and similarities between children and adults. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:1756284820980860.
42. Muñoz-Mendoza D, Chapa-Rodríguez A, Bahna SL. Eosinophilic esophagitis clinical manifestations and differential diagnosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;55:7-18.

43. Mehta P, Furuta GT, Brennan T, Henry ML, Creskoff Maune N, Sundaram SS i sur. Nutritional State and Feeding Behaviors of Children With Eosinophilic Esophagitis and Gastroesophageal Reflux Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66:603-8.
44. Votto M, De Filippo M, Castagnoli R, Delle Cave F, Giffoni F, Santi V i sur. Non-invasive biomarkers of eosinophilic esophagitis. *Acta Biomed.* 2021;92:e2021530.
45. Ukleja A, Shiroky J, Agarwal A, Allende D. Esophageal dilations in eosinophilic esophagitis: A single center experience. *World J Gastroenterol.* 2014; 20:9549-55.
46. Hirano I, Furuta GT. Approaches and challenges to management of pediatric and adult patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2020;158:840-51.
47. Nguyen N, Kramer RE, Menard-Katcher C. Endoscopy in pediatric eosinophilic esophagitis. *Front Pediatr.* 2021;9:713027.
48. Surdea-Bloga T, Popovici E, Fadgyas Stănculete M, Dumitrascu DL, Scarpignato C. Eosinophilic esophagitis: diagnosis and current management. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2020;29:85-97.
49. Barni S, Arasi S, Mastroilli C, Pecoraro L, Giovannini M, Mori F i sur. Pediatric eosinophilic esophagitis: a review for the clinician. *Ital J Pediatr.* 2021;47:230.
50. Kumar S, Choi S, Gupta SK. Eosinophilic esophagitis-a primer for otolaryngologists. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;145:373-80.
51. Zdanowicz K, Kucharska M, Sobaniec-Lotowska ME, Lebensztejn DM, Daniluk U. Eosinophilic esophagitis in children in North-Eastern Poland. *J Clin Med.* 2020;9:3869.
52. Henderson A, Magier A, Schwartz JT, Martin LJ, Collins MH, Putnam PE i sur. Monitoring eosinophilic esophagitis disease activity with blood eosinophil progenitor levels. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70:482-8.
53. Choudhury S, Kozielski R, Hua J, Wilding GE, Baker S. Do histological features of eosinophilic esophagitis in children correlate with peripheral eosinophils? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70:604-7.
54. Warners MJ, Oude Nijhuis RAB, de Wijkerslooth LRH, Smout AJPM, Bredenoord AJ. The natural course of eosinophilic esophagitis and long-term consequences of undiagnosed disease in a large cohort. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:836-44.
55. Bolton SM, Kagalwalla AF, Wechsler JB. Eosinophilic esophagitis in children: endoscopic findings at diagnosis and post-intervention. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018;20:4.
56. Dellon ES. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:1066-78.

57. Muir AB, Merves J, Liacouras CA. Role of endoscopy in diagnosis and management of pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2016;26:187-200.
58. 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;10:988-96.
59. Kia L, Hirano I. Advances in the endoscopic evaluation of eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2016;32:325-31.
60. Wechsler JB, Bolton SM, Amsden K, Wershil BK, Hirano I, Kagalwalla AF. Eosinophilic esophagitis reference score accurately identifies disease activity and treatment effects in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:1056-63.
61. Gonsalves NP, Aceves SS. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:1-7.
62. Alterio T, Cardile S, Trayers C, Valenti S, Loddo I, Mardare R. Eosinophilic esophagitis in children: current knowledge to open new horizons. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54:822-9.
63. Velikova T. Challenges and updates in the management of eosinophilic esophagitis. *Prz Gastroenterol*. 2020;15:27-33.
64. 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; 25:4598-613.
65. Hirano I, Furuta GT. Approaches and challenges to management of pediatric and adult patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2020;158:840-51.
66. Hirano I, Chan ES, Rank MA, Sharaf RN, Stollman NH, Stukus DR i sur. AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters clinical guidelines for the management of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124:416-23.
67. Lucendo AJ, Molina-Infante J. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis: chances and limitations in the clinical practice. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14:941-52.
68. Munoz-Persy M, Lucendo AJ. Treatment of eosinophilic esophagitis in the pediatric patient: an evidence-based approach. *Eur J Pediatr* 2018;177:649-63.
69. Greuter T, Safroneeva E, Bussmann C, Biedermann L, Vavricka SR, Katzka DA i sur. Maintenance treatment of eosinophilic esophagitis with swallowed topical steroids alters disease course over a 5-year follow-up period in adult patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:419-28.

70. Bashaw H, Schwartz S, Kagalwalla AF, Wechsler JB. Tutorial: nutrition therapy in eosinophilic esophagitis-outcomes and deficiencies. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44:600-9.
71. Warners MJ, Vlieg-Boerstra BJ, Bredenoord AJ. Elimination and elemental diet therapy in eosinophilic oesophagitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015;29:793-803.
72. Wechsler JB, Schwartz S, Amsden K, Kagalwalla AF. Elimination diets in the management of eosinophilic esophagitis. *J Asthma Allergy.* 2014;7:85-94.
73. Groetch M, Venter C, Skypala I, Vlieg-Boerstra B, Grimshaw K, Durban R i sur. Dietary therapy and nutrition management of eosinophilic esophagitis: a work group report of the American academy of allergy, asthma, and immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:312-24.
74. Steinbach EC, Hernandez M, Dellon ES. Eosinophilic esophagitis and the eosinophilic gastrointestinal diseases: approach to diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1483-95.
75. 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;46:96-105.
76. Lucendo AJ, Javier Molina-Infante J, Arias A, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C i sur. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* 2017;5:335-58.
77. Schoepfer AM, Straumann A, Panczak R, Coslovsky M, Kuehni CE, Maurer E i sur. Development and validation of a symptom-based activity index for adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2014;147:1255-66.
78. Reed CC, Dellon ES. Eosinophilic esophagitis. *Med Clin North Am.* 2019;103:29-42.
79. Menard-Katcher C, Benitez AJ, Pan Z, Ahmed FN, Wilkins BJ, Capocelli KE i sur. Influence of age and eosinophilic esophagitis on esophageal distensibility in a pediatric cohort. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:1466-73.
80. Venkatesh RD, Dellon ES. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: not just for adults anymore. *Gastroenterology.* 2017;153:1445-47.
81. Patel RV, Hirano I. New developments in the diagnosis, therapy and monitoring of eosinophilic esophagitis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2018;16:15-26.

82. Baker RD, Baker SS. Towards better diagnosis and monitoring of eosinophilic esophagitis: are we there yet? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70:410.
83. Menard-Katcher C, Furuta GT. Non- and semi- invasive methods to monitor eosinophilic esophagitis (EoE). *Dig Dis.* 2014;32:102-6.
84. Henderson A, Magier A, Schwartz JT, Martin LJ, Collins MH, Putnam PE i sur. Monitoring eosinophilic esophagitis disease activity with blood eosinophil progenitor levels. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70:482-8.
85. Weerasekera K, Sim D, Coughlan F, Inns S. Eosinophilic esophagitis incidence in New Zealand: high but not increasing. *Clin Exp Gastroenterol.* 2019;12:367-74.
86. Ristic N, Jankovic R, Dragutinovic N, Atanaskovic-Markovic M, Radusinovic M, Stevic M i sur. Diagnosis of eosinophilic esophagitis in children: a serbian single-center experience from 2010 to 2017. *Med Princ Pract.* 2019;28:449-56.
87. Robson J, O'Gorman M, McClain A, Mutyala K, Davis C, Barbagelata C i sur. Incidence and prevalence of pediatric eosinophilic esophagitis in Utah based on a 5-year population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:107-14.
88. Arias A, 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;43:3-15.
89. García-Compeán D, González JA, Marrufo García CA, Flores Gutiérrez JP, Barboza Quintana O, Galindo Rodríguez G i sur. Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective study. *Dig Liver Dis.* 2011;43:204-8.
90. Pinheiro MIC, de Góes Cavalcanti LP, Honório RS, de Alencar Moreno LH, Fortes MC, da Silva CAB. Eosinophilic esophagitis in brazilian pediatric patients. *Clin Med Insights Pediatr.* 2013;7:41-8.
91. González-Cervera J, Arias A, Redondo-González O, Cano-Mollinedo MM, Terreehorst I, Lucendo AJ. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118:582-90.
92. L Kunsong, C Byung-Ho, Kang B, Kim S, Kim JY, Shim JO i sur. Nationwide multicenter study of eosinophilic esophagitis in korean children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020;23:231-42.
93. Anderson J, Sheniz Moonie S, Mary Beth Hogan MB, Rebecca Scherr R, Allenback G. Eosinophilic esophagitis: comorbidities and atopic disease in Nevada. *Dis Esophagus.* 2020 May 15;33(5):doz105.

94. Assa'ad AH, Putnam PE, Collins MH, Akers RM, Jameson SC, Kirby CL i sur. Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: an 8-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:731-8.
95. Azzano P, Villard Truc F, Collardeau-Frachon S, Lachaux A. Children with eosinophilic esophagitis in real life: 10 years' experience with a focus on allergic management. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020;48:244-50.
96. Simon D, Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis and allergy. *Dig Dis.* 2014;32:30-3.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja bio je ispitati pojavnost i kliničke osobitosti u skupini djece s novootkrivenim EoE na Odjelu za gastroenterologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu.

Ispitanici i postupci: Ovo retrospektivno istraživanje obuhvatilo je 25 ispitanika životne dobi od 7 do 17 godina koji su bili hospitalizirani na Odjelu za gastroenterologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu pod dijagnozom EoE u razdoblju od 1. siječnja 2013 do 1. ožujka 2022.

Rezultati: U ovo istraživanje bilo je uključeno ukupno 25 djece, 19 (76%) dječaka i 6 (24%) djevojčica. Prosječna životna doba ispitanika bila je $13,4 \pm 3$ god (min-maks:7-17). Za klasifikaciju nutritivnog status djece korišten je Z-score. Prema Z-score 80% ispitanika bilo je normalnog stupnja uhranjenosti (od -2 do 2). EoE se najčešće klinički manifestirao bolovima u trbuhu (48%), a zatim su slijedili: povraćanje (28%), disfagija (24%), odinofagija (20%), impakcija bolusa hrane (16%). Od ukupnog broja ispitanika 52% imalo je pridruženu atopiju, a najčešća je bila alergijski rinitis (24%). Astma je potvrđena u 20% ispitanika, a atopijski dermatitis u 16%. Senzitivizacija na nutritivne alergene dokazana je kod 71% djece, a na inhalacijske kod 54% djece. Periferna eozinofilija dokaza je u 29% ispitanika. Povišene vrijednosti ukupnog IgE u serumu imalo je čak 74% djece. EoE se najčešće dijagnosticirao u zimskim mjesecima (siječanj, veljača, ožujak) i to za 2,4 puta više nego u ljetnim i jesenskim mjesecima i za 4 puta više nego u proljeće.

Zaključci: EoE češće se javlja u muškog spola. Bolesnici s EoE često imaju pridruženu atopijsku bolest, kao i senzitivizaciju na nutritivne i inhalacijske alergene. Većina bolesnika s EoE ima povišene vrijednosti ukupnog IgE u serumu. Klinička slika je varijabilna. Prisutna je sezonalnost u postavljanju dijagnoze.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Eosinophilic esophagitis- the new disease

Objectives: The main objective was to determine incidence and clinical characteristics of children diagnosed with eosinophilic esophagitis treated in Department of pediatric gastroenterology of „Sestre milosrdnice“ University Hospital of Zagreb.

Patients and methods: This retrospective study has evaluated information on 25 patients aged 7-17 who were diagnosed with eosinophilic esophagitis and hospitalized in the Department of pediatric gastroenterology of „Sestre milosrdnice“ University hospital of Zagreb during the period from January 1st 2013 to March 1st 2022.

Results: 25 children were included in this study. Out of a total number of patients 19 (76%) were male and 6 (24%) were female. The patients' median age was $13,4 \pm 3$ years (min-max 7-17). Z- score was used to classify nutritional status of patients. According to Z-score 80% of patients were classified as usual (Z-score from -2 to 2). The most common clinical manifestations of EoE were abdominal pain (48%) followed by vomiting (28%), dysphagia (24%), odynophagia (20%) and food bolus impaction (16%). Some form of atopy was diagnosed in 52% of patients and the most common form was allergic rhinitis. The diagnosis of asthma was confirmed in 20% of subjects and atopic dermatitis in 16% of them. Food allergens sensitization was found in 71% of children and aeroallergens sensitization was found in 54% of them. Out of a total number of patients 29% had eosinophilia. Elevated values of total IgE in blood serum were found in 76% of subjects. EoE was more frequently diagnosed during the winter (January, February and March) than during the summer and autumn (by 2.4 times) or spring (by 4 times).

Conclusion: EoE is more common in males. Patients are often previously diagnosed with some form of atopic diathesis as well as food allergens sensitization and aeroallergens sensitization. Most patients have elevated values of total IgE in their blood serum. Clinical manifestations differ. There is seasonal variation in diagnosis of EoE.