

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

Vaikų retų ligų profilaktikos, diagnostikos ir gydymo  
Metodinės rekomendacijos

VAIKŲ EOZINOFILINIO EZOFAGITO DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO  
REKOMENDACIJOS

2018 m.

**Autoriai**

Rūta Kučinskienė

Medicinos mokslų daktarė, Vaikų ligų klinikos docentė

Vaikų gastroenterologė

LSMUL KK Vaikų ligų klinika Vaikų gastroenterologijos sektorius

Rūta Rokaitė

Medicinos mokslų daktarė, Vaikų ligų klinikos lektorė

Vaikų gastroenterologė

LSMUL KK Vaikų ligų klinika Vaikų gastroenterologijos sektorius

Kontaktinis darbo grupės asmuo Rūta Kučinskienė

Elektroninis paštas: [rutadrk@gmail.com](mailto:rutadrk@gmail.com)

Telefono numeris: +370 68646286

## Turinys

1. Santrumpos: .....	5
2. Apibrėžimas .....	6
3. Paplitimas.....	6
4. Etiologija ir patogenezė .....	6
5. Eozinofilinio ezofagito požymiai.....	7
5.1. Klinikiniai simptomai .....	7
5.2. Endoskopiniai požymiai.....	7
5.3. Histologiniai požymiai.....	8
6. Eozinofilinio ezofagito diagnostika ir diferencinė diagnostika.....	9
7. Gydytas protonų siurblio inhibitoriais ir eozinofilinio ezofagito diagnostika .....	9
8. Vaikų eozinofilinio ezofagito diagnozės nustatymo rekomendacijos ir algoritmas.....	10
9. Patvirtinto eozinofilinio ezofagito gydymas .....	11
9.1. Dietinis eozinofilinio ezofagito gydymas .....	12
9.1.1. Amino rūgščių mišinys .....	12
9.1.2. Tikslinė eliminacinė dieta .....	13
9.1.3. Empirinė eliminacinė dieta .....	13
9.2. Maisto įvedimas po gydymo dieta .....	13
9.3. Vaikų eozinofilinio ezofagito sezoniškumas ir gydymas.....	14
9.4. Dietinio gydymo rekomendacijos .....	14
9.5. Eozinofilinio ezofagito gydymas kortikosteroidais .....	14
9.5.1. Vietinio poveikio kortikosteroidai .....	15
9.5.2. Sisteminiai kortikosteroidai .....	16
9.6. Gydymo kortikosteroidais rekomendacijos .....	17
9.7. Kitas medikamentinis gydymas .....	17
9.7.1. Natrio kromoglikatas ir leukotrienų receptorių antagonistai .....	17

9.7.2. Imunomodulatoriai ir biologiniai vaistai .....	17
9.8. Stemplės dilatacija .....	18
10. Vaikų eozinofilinio ezofagito gydymo algoritmas.....	19
11. Išvados ir ateities perspektyvos: .....	19
12. Literatūros sąrašas.....	20

## 1. SANTRUMPOS

ARM – amino rūgščių mišinys

EoE – eozinofilinis ezofagitas

Eoz/dmp – eozinofilai/ didžiuoju mikroskopo padidiniu

GER – gastroezofaginis refluksas

GERL – gastroezofaginio reflukso liga

IgE – imunoglobulinas E

NERL – neerozinė refluksinė liga

PSI – protonų siurblio inhibitoriai

## 2. APIBRĖŽIMAS

Eozinofilinis ezofagitas (EoE) yra lėtinė, imuninė uždegiminė stemplės liga, kuriai būdingi klinikiniai stemplės disfunkcijos simptomai (vėmimas, disfagija, valgymo sutrikimas, stemplės užsikimšimas maistu, pilvo skausmas), o histologiškai nustatomas eozinofilinis gleivinės uždegimas. Visos kitos eozinofilinio uždegimo priežastys turėtų būti paneigtos. Eozinofilinis ezofagitas diagnozuojamas, kai histologiniame stemplės gleivinės tyrime nustatoma  $\geq 15$  eozinofilų/didžiuoju mikroskopo padidiniu (eoz/dmp), bent viename biopsiniame stemplės gleivinės preparate.

Anksčiau EoE buvo diagnozuojamas tik tuomet, kai gydymas protono siurblio inhibitoriais (PSI) buvo neefektyvus. Dabartiniu metu yra išskiriamas EoE jautrus gydymui PSI ir EoE, kurio simptomai nesikeičia, vartojant PSI. Šių dviejų tipų EoE nesiskiria klinikinėmis charakteristikomis, endoskopiniais ir histologiniais pakitimais, išskyrus atsaką į gydymą PSI.

TLK-10-AM kodas: K20

ORPHA kodas: 73247

## 3. PAPLITIMAS

Vaikų EoE paplitimas nėra tiksliai žinomas, tačiau remiantis atliktų tyrimų duomenis, svyruoja nuo 0,2 – 43 /100,000 vaikų. Paskutinius du dešimtmečius daugiau atliekama endoskopinių tyrimų su biopsijomis iš stemplės, todėl EoE diagnozuojama daugiau, o 20 % EoE nustatoma jaunesniems nei 18 metų pacientams. Dažniausiai liga diagnozuojama paauglystėje ir 30 - 50 metų pacientams. EoE 2-3 kartus dažnesnis vyriškos lyties atstovams.

## 4. ETIOLOGIJA IR PATOGENEZĖ

Aplinkos faktoriai, alergija maistui ir genetika turi reikšmės EoE išsivystymui. Atopinės ligos – alerginė astma, atopinė egzema, alerginis rinitas, dažnai diagnozuojamos kartu su EoE. Tačiau nėra aišku ar atopinės ligos yra EoE atsiradimo priežastimi. Karvės pienas, gliutenas, kiaušinis, soja, riešutai, žuvis ir jūros gėrybės, ankštiniai augalai – yra svarbiausi maisto alergenai. Manoma, kad kvėpuojamieji alergenai bei poliežuvinė alergenų specifinė imunoterapija galėtų sukelti EoE.

Tyrimų duomenimis, EoE vaikams gali išprovokuoti antibiotikų ir antisekrecinių vaistų ilgalaikis vartojimas kūdikystėje ir toksinė eritema naujagimystėje.

EoE patogenezė – TH2 imuninis atsakas, kurio metu aktyvuojami eozinofilai, putliosios ląstelės ir citokinai – eotaksinas-3, interleukinas-5 ir interleukinas-13. Įrodyti genetiniai faktoriai (TSLP, CAPN14) susiję su EoE atsiradimu. Stemplės uždegimui progresuojant, vystosi pogleivio fibrozė ir stemplės striktūros. Ilgalaikė EoE prognozė nėra žinoma, tačiau yra duomenų, kad tai progresuojanti liga. Šiuo metu nėra duomenų, kad EoE didina riziką sirgti stemplės navikais.

## 5. EOZINOFILINIO EZOFAGITO POŽYMAI

### 5.1. KLINIKINIAI SIMPTOMAI

Klinikiniai simptomai priklauso nuo vaiko amžiaus. Kūdikiams ir jaunesnio amžiaus vaikams simptomai nespecifiniai ir susiję su valgymo sunkumais: vėmimu, atpylimu, atsisakymu valgyti, svorio neaugimu. Jaunesnio mokyklinio amžiaus vaikai skundžiasi pilvo skausmu ar skausmu už krūtinkaulio, o paaugliai gastroezofaginio reflukso ligos simptomais, disfagija ir maisto strigimu stemplėje. Pacientai prisitaiko prie nemalonių pojūčių valgymo metu: ilgai kramto, čiulpia maistą, geria daug skysčių, nuryjant kiekvieną kąsnį, atsisako tam tikrų maisto rūšių. Svarbu paklausti paciento, ar nėra apsunkinto kieto maisto rijimo, nes trintas ir skystas maistas nesukelia strigimo jausmo. Dauguma sergančių EoE turi atopines ligas – šienligę, astmą, atopinę egzemą. Vaikų, sergančių EoE, periferinio kraujo tyrime dažnai nustatoma eozinofilija. Specifiniai imunoglobulino E (IgE) antikūnai maisto alergenams randami ne visiems, bet daugumai vaikų, ir tai galėtų būti ligos atsiradimo priežastis.

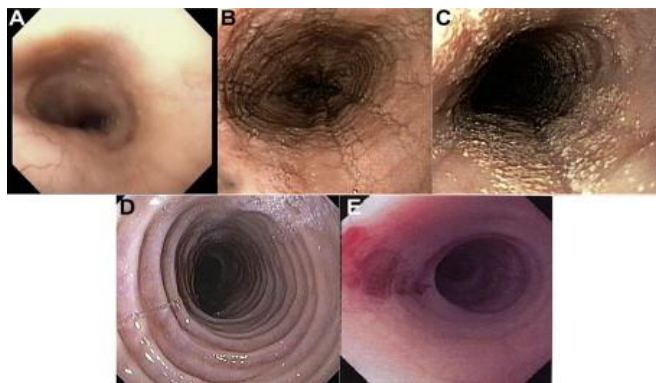
### 5.2. ENDOSKOPINIAI POŽYMAI

Tipiniai endoskopiniai EoE požymiai – žiedinės raukšlės stemplėje (stemplės žiedai), sustorėjusi ir kartais blyški stemplės gleivinė su išilginėmis vagelėmis bei baltomis apnašomis. Retais atvejais randamas susiaurėjęs stemplės spindis. Nepakitusi stemplės gleivinė endoskopinio tyrimo metu, nepaneigia EoE diagnozės. Stemplės gleivinės erozijos ir išopėjimai – tai ne EoE endoskopiniai požymiai, o gastroezofaginio reflukso ligos (GERL), Krono ligos ar kitų ligų požymiai.

Endoskopinė EoE klasifikacija ir endoskopiniai vaizdai pateikti 1 lentelėje ir 1 paveiksle.

1 lentelė. *Endoskopinė EoE klasifikacija* (modifikuota pagal Hirano I . Gut.2013;62:489-95)

Didieji endoskopiniai stemplės požymiai	Klasifikacija		
	Lengva EoE forma	Vidutinė EoE forma	Sunki EoE forma
Eksudatas	< 10% stemplės gleivinės paviršiaus		>10% stemplės gleivinės paviršiaus
Žiedai	Vos pastebimi žiedai	Aiškūs žiedai, nėra stenozės	Aiškūs žiedai, stemplės spindis nepraeinamas endoskopu
Edema	Sumažėjęs gleivinės kraujagyslių piešinys		Gleivinės kraujagyslės nežiūrimos
Išilginės vagelės	Išilginės paviršinės linijos		Išilginės gilos gleivinės linijos
Striktūros	Yra	Iplėšos endoskopuojant	
Mažieji endoskopiniai požymiai	Klasifikacija		
	Lengva EoE forma	Vidutinė EoE forma	Sunki EoE forma
„Krepinio popieriaus“ gleivinė	Yra	Sumažėjęs stemplės diametras	

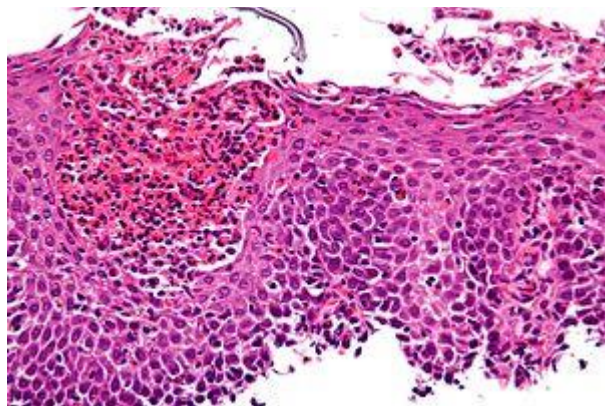


1 pav. *EoE endoskopinis vaizdai*

A – stemplės gleivinė be pakitimų, B – išilginės vagelės, C – baltos apnašos ir edema, D – žiedai, E – siauras diametras ir įplėšos po endoskopijos.

### 5.3. HISTOLOGINIAI POŽYMIAI

97% vaikų EoE diagnozė nustatoma bent iš 3 gleivinės biopsijų, paimtų iš skirtingų stemplės vietų. Histologinio tyrimo jautrumas diagnozuojant EoE priklauso nuo biopsijų skaičiaus, vienos biopsijos tikimybė nustatyti diagnozę yra 55 %, o 5 biopsijų iš skirtingų vietų - 100%. Maksimaliai tiksliai EoE diagnozei rekomenduojama atlikti nuo 2 iki 4 stemplės gleivinės biopsijų iš proksimalinės ir distalinės stemplės dalių bei iš tų dalių, kur matomi endoskopiniai pakitimai. Pagrindinis diagnostinis kriterijus – intraepiteliniai eozinofiliniai granulocitai, kurių priskaičiuojama 15 ir daugiau regėjimo lauke didžiuoju mikroskopo padidinumu (eoz/dmp). Infiltracija gausesnė viršutinėje epitelio dalyje, randami eozinofiliniai mikroabscesai, eozinofiliška epitelio deskvamacija ir eozinofilų degranuliacija (2 pav.). Plokščialąsteliniam stemplės epitelyje randama bazalinių ląstelių hiperplazija, papilomatozė, spongiozė. Lamina propria išryškėja fibrozė ir hialinozė. Stemplės biopsijos yra imamos iš gleivinės paviršiaus (epitelio) ir retai iš gilesnių pogleivio sluoksnių, todėl sunku nustatyti ligos aktyvumą ir ligos stadiją. Stemplės sienelės sustorėjimas, fibrozė ir neuronų pakenkimas atsiranda po gleivine. Šie biopsijos ir histologinio ištyrimo ypatumai turi reikšmės diagnozės nustatymui ir gydymui.



2 pav. *EoE histologinis vaizdas (infiltracija eozinofilais)*



## 6. EOZINOFILINIO EZOFAGITO DIAGNOSTIKA IR DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

EoE diagnozuojamas remiantis klinikiniais simptomais, endoskopinio ir histologinio tyrimo duomenimis. Šiuo metu nėra neinvazinių tyrimo metodų, kuriais būtų galima diagnozuoti ir monitoruoti EoE. Vienintelė eozinofilija kraujyje koreliuoja su eozinofilija stemplės gleivinėje ir remisija histologiniame tyrime po gydymo. Minimaliai invaziniai tyrimai – šepetėlis ar kempinė, kuriais galima paimti stemplės gleivinės paviršinių sluoksnių, yra tyrimų stadijoje ir praktikoje dar neįdiegti.

Dėl panašių simptomų EoE diferencijuojamas su gastroezofaginio reflukso liga (GERL), taip pat su kitomis ligomis, kurių metu galima rasti eozinofiliją stemplės gleivinėje – infekcinio ezofagitu, stemplės achalazija, celiakija, Krono liga, jungiamojo audinio ligomis, transplantato atmetimo reakcija, jautrumu vaistams, hipereozinofiliniu sindromu. GERL ir EoE ryšys yra abipusis, nes GERL atveju esančios erozijos sumažina stemplės gleivinės apsauginę funkciją, todėl didėja rizika alergijai maistui. Šis veikimo mechanizmas paaiškintų, kad esant padidintai rizikai sirgti GERL, kaip pvz., vaikai po stemplės atrezijos operacijų, turi didesnę galimybę susirgti EoE. Kita vertus, alergija maistui keičia virškinamojo trakto motoriką, veikia apatinę stemplės rauką ir jo atsipalaidavimą bei provokuoja GER, o uždegimas EoE metu padidina stemplės gleivinės jautrumą rūgštiniam refluksui. Taigi, EoE ir GERL (erozinė ir ne erozinė forma) – dvi ligos galinčios viena kitą paūminti. Diferencijuojant tik pagal klinikinius simptomus, vaikams tikslios diagnozės nustatyti neįmanoma.

EoE diagnozė nustatoma remiantis klinikiniais, endoskopiniais požymiais ir histologiniais pakitimais gleivinėje, o diferencijuoti EoE ir refluksinį ezofagitą padeda imunohistocheminiai tyrimai, nustatantys intraepitelines putliąsias ląsteles ir su IgE susietas ląsteles.

## 7. GYDYMAS PROTONO SIURBLIO INHIBITORIAIS IR EOZINOFILINIO EZOFAGITO DIAGNOSTIKA

PSI vartojimas 8 savaites padeda atskirti stemplės eozinofiliją, kuri teigiamai reaguoja į tokį gydymą. Teigiamo gydymo į PSI mechanizmas nėra aiškus. Žinoma, kad stemplės eozinofilija aktyvuoja GERL. Manoma, kad PSI (lanzoprazolis ir omeprazolis) ne tik mažina skrandžio sekreciją ir rūgštingumą, bet taip pat veikia ir priešuždegimiškai, aktyvindami neutrofilus ir stimuliuodami priešuždegiminių citokinų gamybą. Naujausių tyrimų duomenimis, PSI slopina interleukiną -4 ir veikia per kitus imuninius mechanizmus. Dėl nepakankamo klinikinių tyrimų kiekio, tikslių duomenų apie vaikų stemplės eozinofiliją ir teigiamą atsaką į gydymą PSI nėra. Pavienių studijų duomenimis, apie 60% vaikų nustatomas teigiamas PSI gydymo efektas, kuris patvirtinamas histologiniu tyrimu ir sumažėjusiu eozinofilų kiekiu stemplės gleivinėje. Žinoma, kad net tęsiant gydymą PSI, daliai vaikų kartojasi stemplės eozinofilijos klinikiniai ir histologiniai simptomai ir atsakas į gydymą nepriklauso nuo pradinių ligos simptomų ar pH- metrijos tyrimo duomenų. Vienintelis prospektyvinis randomizuotas dvigubai aklas vaikų, kuriems diagnozuotas EoE, klinikinis tyrimas parodė, kad gydymui skirtas PSI (lanzoprazolis) nebuvo efektyvus lyginant su PSI ir budezonido deriniu.

Kadangi daliai vaikų, turinčių stemplės eozinofiliją, PSI gydymas yra efektyvus, rekomenduojama skirti 8 savaitių gydymo kursą PSI, tokiu būdu išvengiant nereikalingų eliminacinių dietų ir kitų vaistų. 2018 m. paskelbto tyrimo duomenimis net 70% vaikų,

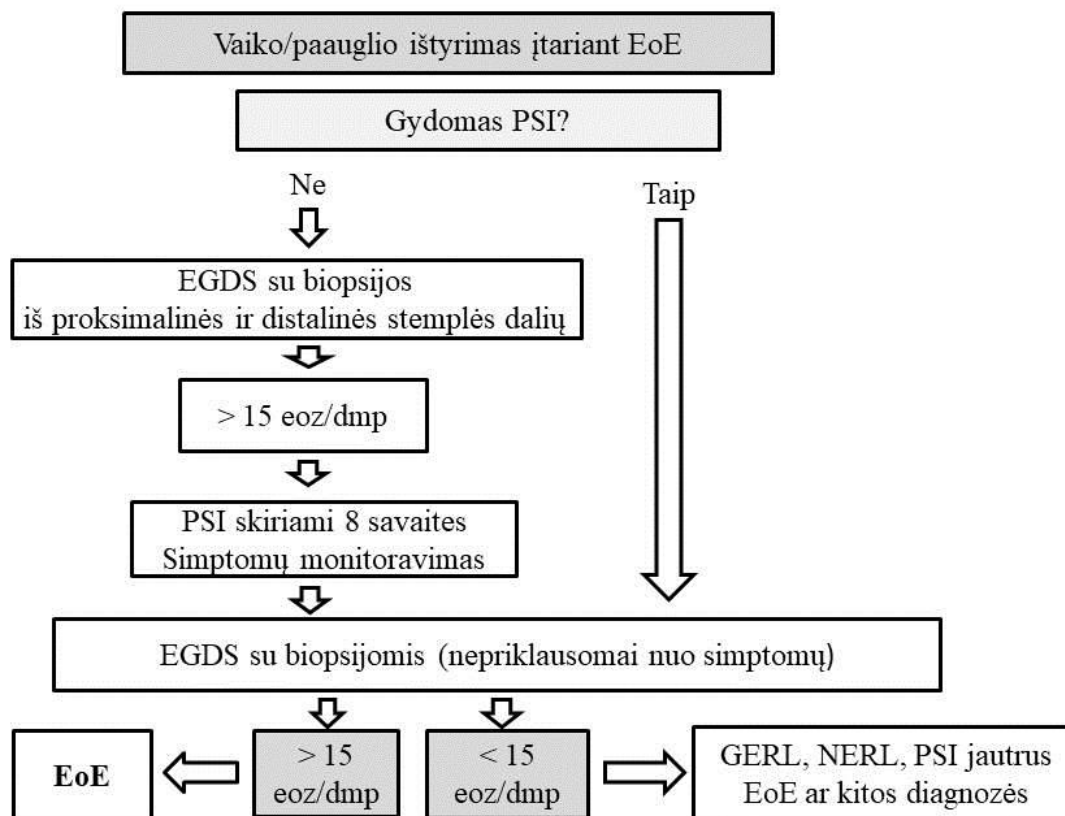
vartojančių nedidelę PSI dozę (ezomeprazolą 1 mg/kg/p), išlieka histologinėje remisijoje net ir po vienerių metų. Optimali PSI gydomoji dozė priklauso nuo pasirinkto preparato. Dažniausia PSI dozė vaikams - 1-2 mg/kg kūno svorio per parą, skiriant per vieną ar du kartus, maksimali dozė 40 mg du kartus dienoje. Po gydymo tikslingas ne tik simptomų, bet taip pat endoskopinio ir histologinio tyrimų įvertinimas. Jei po gydymo PSI gleivinėje išlieka eozinofilinis uždegimas, o kitų priežasčių tam nėra, tuomet patvirtinama EoE diagnozė. Šiuo atveju reikalingas specifinis EoE gydymas, o dėl gydymo PSI sprendžiama individualiai. Jei pacientui diagnozuojamas EoE ir GERL, tuomet PSI yra tęsiami.

Klinikinių tyrimų vaikams nėra daug, todėl tiksliai nežinoma ar būtinas gydymas PSI EoE diagnozės patvirtinimui, gal užtektų tik specifinių klinikinių simptomų (pvz., maisto strigimo, disfagijos) ir endoskopinių bei histologinių pakitimų. Šiuo metu paskelbti keli tyrimai, kurių duomenimis, sveikiems suaugusiems asmenims, vartojantiems PSI, didėja rizika maisto alergijai. PSI nėra vartotini ilgą laiką, neįsitikinus jų nauda vaikams. Jei vaikui, gydomam PSI, nėra efekto (pvz., išlieka vėmimas, svorio neaugimas, atsisakymas valgyti), tai nebūtina tęsti gydymą 8 savaites, endoskopinį tyrimą reikėtų atlikti anksčiau.

## **8. DIAGNOSTIKOS REKOMENDACIJOS IR ALGORITMAS**

**PSI 8 savaičių kursas yra rekomenduojamas visiems vaikams, turintiems EoE simptomus ir patvirtintą eozinofiliją stemplės gleivinėje. Antras endoskopinis tyrimas turi būti atliekamas po gydymo PSI, net jei simptomai jau išnykę. Jei pakartotiname histologiniame tyrime išlieka eozinofilija ir tam nėra kitų priežasčių, tuomet diagnozuojamas EoE. Jei pats pirmas endoskopinis tyrimas atliekamas jau po PSI kurso, nustačius histologinius pakitimus, EoE taip pat diagnozuojamas.**

Diagnostikos algoritmas pateiktas 5 paveiksle.



5 pav. Vaikų EoE diagnozės nustatymo algoritmas

## 9. PATVIRTINTO EOZINOFILINIO EZOFAGITO GYDYMAS

EoE gydymas gali būti dieta arba vaistais, kiekvienas metodas turi savo privalumų ir trūkumų. EoE gydymo tikslas – simptomų išnykimas ir makroskopinių bei mikroskopinių pakitimų dingimas. Nesant pakankamai klinikinių tyrimų duomenų, negalima neigti, kad ilgai, išliekant eozinofiliniam uždegimui, vystysis stemplės fibrozė ar stemplės susiaurėjimas. Atokiuosius stemplės eozinofilijos rezultatus ypač sunku vertinti jauniems vaikams ar vaikams su negalia, dėl jų nesugebėjimo tiksliai apibūdinti simptomus. Tiksliausias šiuo metu žinomas EoE diagnozės žymuo yra histologinis tyrimas ir eozinofilų skaičius gleivinės biopsijose.

EoE yra lėtinė recidyvuojanti liga, kurios tolimesnę eigą sunku numatyti, nes klinikiniai tyrimai atlikti tik tikslingai atrinktai pacientų grupei. Ilgalais vaikų sekimas po gydymo dieta ir vaistais parodė, kad 11 pacientų pasiekė pilną remisiją, tik laikantis dietos. Kitai 24 vaikų grupei, kurių tėvai atsisakė bet kokio gydymo, vidutiniškai po  $6,2 \pm 3,6$  metų ryškėjo EoE simptomai – disfagija, maisto strigimas stemplėje.

## 9.1. DIETINIS EOZINOFILINIO EZOFAGITO GYDYMAS

Amino rūgščių mišiniai (ARM) buvo pirmieji, kuriais bandyta gydyti stemplės eozinofiliją. Tik vėliau pradėtos taikyti eliminacinės dietos. Eliminacinės dietos vaikams sėkmingai sumažina EoE simptomus ir normalizuoja eozinofilų skaičių gleivinėje. Remiantis tyrimų duomenimis, klinikiniai simptomai išnyksta vienam trečdaliui vaikų išėmus vieną maisto produktą iš dietos, 25% vaikų turi alergiją keliems produktams, todėl klinikinis efektas pasiekiamas iš dietos išėmus > 4 alergizuojančių produktų. Nustatyta atvirkštinė proporcija tarp vaikų amžiaus ir išimtų iš dietos maisto produktų skaičiaus. Žinoma, kad pienas labiausiai alergizuojantis produktas, rečiau alergizuoja kviečiai, soja ir kiaušiniai, nors alerginiais testais įrodyta, kad tik pusė pacientų teigiamai reagavo į karvės pieno eliminaciją iš dietos. Teigiami ar neigiami alerginių testų rezultatai nepadedą skirti tikslingo gydymo. Alergija karvės pienui patvirtinta 43% EoE sergančių vaikų, atlikus IgE klasės antikūnius serume arba odos dūrio mėginius, tačiau 39% vaikų identifikuoti kiti alergenai (soja, rugiai, kviečiai), atliekant odos lopo mėginius. Maisto antigenai provokuojantys ligą skiriasi skirtingiems pacientams, dažnai sumuojasi kelių antigenų poveikis vienu metu ir alergenų nustatymas neįrodo, kad būtent šie, bet ne kiti produktai sukelia EoE. Ligos remisija pasiekama eliminavus iš vaiko dietos tinkamus maisto alergenus. Dietos kiekvienam pacientui parenkamos individualiai, būtina dietologo konsultacija, koreguojant augančio vaiko maisto medžiagų poreikį, neretai tikslinga psichologinė pagalba, nes susiduriama su sunkumais iš dietos išimant keletą ir daugiau maisto produktų.

Šiuo metu rekomenduojamos trys pagrindinės dietos EoE gydymui: ARM, eliminuojant visus įmanomus alergenus iš dietos; tikslinė eliminacinė dieta, kada tikslingai eliminuojamas maistas, remiantis alerginių serologinių, odos dūrio ir odos lopo mėginių rezultatais; empirinė eliminacinė dieta, kada iš dietos eliminuojamas dažniausiai alergizuojantis maistas – pieno produktai, soja, kiaušiniai, kviečiai, žemės riešutai, žuvis ir jūros gėrybės.

Vieno retrospektyvinio tyrimo, kuriame dalyvavo 98 vaikai, duomenimis, nustatyta, kad ARM buvo ženkliai efektyvesnis, gydant EoE, nei tikslinė ar 6 produktų eliminacinė dietos.

### 9.1.1. AMINO RŪGŠČIŲ MIŠINYS

ARM pradėtas vartoti prieš 19 metų vaikų GERL gydymui, kuriems vaistai buvo neefektyvūs. Po 6 savaitių maitinimo ARM, simptomai išnyko visiems vaikams. Stemplės gleivinės eozinofilija sumažėjo nuo 41 eoz/dmp prieš skiriant ARM iki 0,5 eoz/dmp po mišinio skyrimo.

Markowitz su bendraautoriais atlikto tyrimo duomenimis, jau po 8,5 dienų vaikams EoE klinikiniai simptomai išnyko, geriant ARM, kai histologiškai pagerėjimas stebėtas tik po 4 savaitių: eozinofilija sumažėjo nuo 33,7 eoz/dmp iki 1,0 eoz/dmp ( $P < 0,01$ ).

Suaugusiųjų pacientų tyrime po 4 savaitių ARM vartojimo 52% sergančių EoE buvo pasiektas teigiamas klinikinis ir histologinis efektas.

Dietinį EoE gydymą ARM geriau toleruoja kūdikiai nei vyresni vaikai. Vyresniems vaikams sunku atsisakyti įprastų maisto produktų, dažnai ARM skiriamas pro nazogastrinį vamzdelį ar net gastrostomą, o tai sukelia vaikams diskomfortą. Gydymas ARM yra brangus. Dėl šių priežasčių, gydymas ARM skiriamas vaikams, turintiems alergiją daugeliui maisto produktų, kuriems neauga svoris ar nustatyta ypač sunki ligos forma ir gydymas eliminacinėmis dietomis buvo neefektyvus.

### 9.1.2. TIKSLINĖ ELIMINACINĖ DIETA

Tikslinė eliminacinė dieta toleruojama gerai, net skiriant ją ilgai. Klinikinių tyrimų duomenimis (Spergel ir kt.) 77% vaikų šios dietos efektas buvo geras ir tik 10% tiriamųjų nebuvo pagerėjimo. Odos dūrio mėginiais nustatytas jautrumas kiaušiniui, pienui ir sojai, tuo tarpu odos lopo mėginiais – kukurūzams, sojai ir kviečiams. Retrospektyvinio klinikinio tyrimo duomenimis, vaikams, kuriems diagnozuotas EoE, bent vienas iš odos dūrio ar odos lopo alerginių mėginių, atliktų 20 skirtingų maisto alergenų, buvo teigiamas 61% tirtų pacientų. 26% vaikų buvo sėkmingai gydyti tik tiksline eliminacine dieta, 42% vaikų šis gydymas buvo neefektyvus, o 32%, kuriems buvo neigiami visi atlikti alergijos testai, buvo gydyti vaistais. Teitelbaum su bendraautorais atliktame tyrime, kuriame dalyvavo vaikai su išreikštais EoE simptomais, nebuvo pasiekta jokie gydymo efekto, skiriant tikslinę eliminacinę dietą, tačiau simptomai ir eozinofilija dingo skyrus gydymą steroidais (*Fluticasone propionate*). Manoma, kad tikslinė eliminacinė dieta ne visada yra efektyvi, nes alergijos testai ne visada gali tiksliai nustatyti maisto alergenus. Lyginant suaugusiems ir vaikams atliktus klinikinius tyrimus, vaikams odos dūrio ir odos lopo mėginiais pagrįsta eliminacinė dieta dažniau sumažino EoE simptomus ir eozinofiliją gleivinėje nei suaugusiems pacientams. Dar geresnis efektas pasiektas, jei taikant tikslinę eliminacinę dietą, visada yra išimamas karvės pienas. Karvės pieno baltymas dažniausias maisto antigenas kūdikiams ir vaikams iki 3 metų amžiaus, todėl rekomenduojama jį išimti iš vaikų dietos, nepriklausomai nuo atliktų alergijos testų rezultatų.

Kokį poveikį tikslinė eliminacinė dieta turi ilgalaikiams klinikiams ir histologiniams vaikų EoE rezultatams, nežinoma.

### 9.1.3. EMPIRINĖ ELIMINACINĖ DIETA

Empirinės eliminacinės dietos metu išimami dažniausiai sutinkami maisto alergenai – karvės pienas, kiaušinis, kviečiai, žemės riešutai, žuvis ir jūros gėrybės. Empiriškai eliminavus 6 pagrindinius maisto alergenus, pasiekiami geri EoE gydymo rezultatai jau po 6 savaičių.

Labai svarbu, kad empirinę ir tikslinę eliminacines dietas vartojančius vaikus konsultuotų dietologas ir koreguotų vaikų mitybinius poreikius. Iš pacientų dietos išimamų produktų mitybinę vertę turėtų pakeisti alternatyvūs nealergizuojantys maisto produktai. Optimali eliminacinių dietų vartojimo trukmė, gydant EoE, nėra žinoma. Tyrimų duomenimis, greičiausiai efektas pasiekiamas, kai pacientai maitinami ARM. Tačiau, kuri dieta įtakoja greičiausią histologinį gijimą, nėra įrodyta.

## 9.2. MAISTO ĮVEDIMAS PO GYDYMO DIETA

Jei pasiekiami EoE remisija, tuomet rekomenduojama palaipsniui, sekant simptomus, dietą papildyti išimtais maisto produktais. Suaugusiems atlikto tyrimo duomenimis, naujai įvedant eliminuotus produktus ir sekant simptomus, tiksliau nei alerginiais mėginiais galima nustatyti EoE provokuojantį produktą. Nėra patvirtintų tikslų rekomendacijų, kaip reiktų po eliminacinės dietos įvesti maisto produktus, tačiau bendru sutarimu siūloma pirma įvesti mažiau alergizuojančius produktus, o vėliausiai labiausiai alergizuojančius. Kai kurie gydymo centrai

rekomenduoja reguliariai kartoti viršutinę endoskopiją su biopsijomis, įvedant eliminuotus produktus, tačiau reikalingi klinikiniai tyrimai, kurie pagrįstų šio metodo naudą vaikams. Maistas, kuris pakartotinai įvedus, išprovokuotų EoE simptomus, turėtų būti tuoj pat išimtas iš vaiko dietos neribotam laikui.

Pacientų, esančių remisijoje ir neturinčių simptomų, ilgalaikis sekimas skiriasi skirtinguose gydymo centruose.

### 9.3. VAIKŲ EOZINOFILINIO EZOFAGITO SEZONIŠKUMAS IR GYDYMAS

Yra įrodymų, kad žmonėms taip, kaip ir eksperimentiniams modeliams, inhaliuojami alergenai sukelia stemplės eozinofiliją ir EoE simptomus. Kliniškai tai pasireiškia kaip sezoniškas ligos paūmėjimas atopiškiems pacientams, o dažniausias simptomas – maisto strigimas stemplėje. Svarbu išsiklausti pacientų apie galimą ligos sezoniškumą ir, jei jis įtariamas, nustatyti provokuojančius inhaliuojamuosius alergenų. Nėra vieningų rekomendacijų, todėl įtarus EoE paūmėjimo sezoniškumą, siūloma pakoreguoti gydymą prieš galimą ligos paūmėjimą: sugriežtinti dietą ir/ar net pridėti vietiskai veikiančius steroidus. Kadangi yra įrodymų, kad intranazaliniai steroidai sumažina astmos simptomus, alerginiu rinitu sergantiems vaikams, todėl rekomenduojama šį gydymą paskirti vaikams, kuriems nustatytas EoE paūmėjimų sezoniškumas.

### 9.4. DIETINIO GYDYMO REKOMENDACIJOS

Visiems vaikams, kuriems patvirtinta EoE diagnozė, yra skiriamas 4-12 savaičių dietinis gydymas. Parinktos dietos specifiškumas yra individualus ir priklauso nuo vaiko specialiųjų poreikių ir šeimos aplinkybių. Tikslinė eliminacinė dieta rekomenduojama 8-12 savaičių, jei žinoma ar nustatoma alergija specifiniams maisto produktams. Jei nėra žinoma apie alergiją maistui, skiriama empirinė eliminacinė dieta 12 savaičių. ARM turėtų būti skiriamas, esant alergijai daugeliui maisto produktų, neaugant svoriui, esant sunkiai bendrai būklei ar negalint užtikrinti griežtos eliminacinės dietos. Būtina dietologo konsultacija, sureguliuojant dietą pagal vaiko amžių, poreikius ir alergenų eliminaciją. Iš vaiko dietos pašalinti maisto produktai, turėtų būti pakeisti alternatyviais pagal mitybinę vertę. Dietos efektyvumas vertinamas pagal EoE klinikinių, endoskopinių ir histologinių simptomų išnykimą. Jei gydymo eliminacine dieta metu nepasiekiamas histologinis efektas – eozinofilinio uždegimo išnykimas, tuomet reikėtų pasvarstyti apie dietos nesilaikymą arba papildomų alergenų pašalinimą iš maisto. Pasiekus gydymo efektą eliminacine dieta, rekomenduojama palaipsniui įvedinėti išimtus maisto produktus, pradedant nuo mažiausiai alergizuojančių. Jei po eliminacinės dietos, įvedant maisto produktus, atsiranda EoE simptomai, tuomet eliminuoti dirginantį produktą ilgam. Pacientų, neturinčių EoE simptomų, ilgalaikis sekimas yra individualus ir priklauso nuo centro įprastos praktikos.

## 9.5. EOZINOFILINIO EZOFAGITO GYDYMAS KORTIKOSTEROIDAIS

Kortikosteroidai (sisteminio ir vietinio poveikio) sėkmingai vartojami vaikų EoE gydymui, o kiti vaistai (natrio kromoglikatas, leukotrienų receptorių antagonistai, imunosupresiniai ar biologiniai vaistai) nėra tokie veiksmingi.

Kortikosteroidai labai efektyvūs EoE gydymo pradžioje ligos remisijai pasiekti, tačiau mažinant vaistų dozes ir nutraukiant gydymą, simptomai dažnai atsinaujina. Sisteminio poveikio steroidai, ilgai juos vartojant, sukelia pašalinį poveikį, todėl pradėta juos vartoti vietiškai – inhaliacinius nuryjant ar išgeriant peroralinį klampų budezonidą. Nuryjami kortikosteroidai efektyviai gydo EoE. Didžiausias pašalinis poveikis, gydant vietiškai kortikosteroidais – stemplės kandidozė.

### 9.5.1. VIETINIO POVEIKIO KORTIKOSTEROIDAI

#### **Flutikazono propionatas.**

Vietiškai veikiančių steroidų veiksmingumas įrodytas vaikų ir suaugusiųjų klinikiniuose tyrimuose. Ryškus eozinofilų ir CD3(+) bei CD8(+) limfocitų sumažėjimas stemplės proksimalinės ir distalinės dalių gleivinėje stebėtas nedidelės apimties tyrime, kuriame EoE sergantys vaikai buvo gydyti nuryjamu flutikazonu. Didesnės apimties vaikų studijoje, paskyrus gydymą flutikazonu 880 mg/dienai vartojant per du kartus, 67% vaikų išnyko vėmimas, lyginant su 27% placebo grupėje, o histologinė remisija vaistinio preparato pacientų grupėje sudarė 50%, lyginant su 9% placebo grupėje. Suaugusiems pacientams taip, kaip ir vaikams stebėtas teigiamas efektas, skiriant flutikazoną. Tyrimų duomenimis, nuryjami inhaliaciniai kortikosteroidai lygiai taip pat efektyviai gydo EoE kaip sisteminio poveikio prednizolonas, vienintelė problema, kad pabaigus gydymą, ligos recidyvai vienodai dažni abiejose pacientų grupėse. Remiantis tyrimais ir ekspertų nuomone, pradinė nuryjamų kortikosteroidų dozė – 88-440 mg nuo 2 iki 4 kartų per dieną jaunesniems vaikams ir 440-880 mg 2 kartus per dieną paaugliams ir suaugusiems pacientams. Rekomenduojama nuryti inhaliuojamų vaistų dozę, po to 30 min. nevalgyti ir negerti.

#### **Peroralinis klampus budezonidas.**

2005 metais pirmą kartą vaikų EoE gydymui pradėtas vartoti peroralinis klampus budezonidas. Pirmas toks vaistas buvo pagamintas vietinėje laboratorijoje, sumaišius skystą budezonido tirpalą su sukraloze. Gydymui skyrus budezonidą 5 mg doze 2 kartus dienoje, gautas klinikinis ir histologinis efektas. Pirmas dvigubai aklas randomizuotas tyrimas atliktas 24 vaikams, kurie 3 mėnesius buvo gydyti PSI (lanzoprazoliu) ir / arba budezonidu, arba placebo. Skirta budezonido dozė 1-2 mg du kartus dienoje priklausomai nuo vaiko ūgio (amžiaus vidurkis 7,8 m.). Gauti tyrimo rezultatai parodė, kad budezonidu gydytų vaikų grupėje efektas gautas 86,7% vaikų, tuo tarpu placebo grupėje efekto nebuvo. Budezonidu gydytų vaikų histologiniuose tyrimuose eozinofilų sumažėjo nuo 66,7 eoz/dmp prieš gydymą iki 4,8 eoz/dmp po gydymo ( $p < 0,0001$ ), kai placebo grupėje atitinkamai - 83,9 eoz/dmp prieš ir 65,6 eoz/dmp po gydymo ( $p = 0,3$ ). Panašūs rezultatai gauti suaugusiųjų tyrimuose - endoskopinė remisija pasiekta tik pacientams, kurie buvo gydyti budezonidu, disfagija išnyko 72%, lyginant su 22% pacientų placebo grupėje ( $p < 0,0001$ ). Vaikų ir suaugusiųjų tyrimuose pašalinio budezonido poveikio nebuvo stebėta.

Remiantis klinikinių tyrimų įrodymais, rekomenduojama gydomoji klampios budezonido suspensijos dozė yra 1 mg jaunesniems nei 10 metų ir 2 mg vyresniems vaikams, dozę dalinant per du kartus. Jei gydymo atsako negaunama, budezonido dozę siūloma didinti iki 2,8 - 4 mg dienai.

#### **Nepakankamas vietiškai veikiančių steroidų atsakas.**

Nepakankamas vietiškai veikiančių steroidų atsakas galėtų būti dėl gydymo rekomendacijų nesilaikymo, netikslios vaisto dozės parinkimo ar atsparumo (rezistencijos) vaistui. Pacientus tiriant ultragarsu, nustatomas stemplės sienelės sustorėjimas, o histologiškai įrodyta, kad uždegimui progresuojant, vystosi subepitelinė fibrozė ir neuronų pakenkimas, todėl manoma, kad vietiškai veikiančios vaistai nepajėgūs įsiskverbti į gilesnius stemplės sienelės sluoksnius ir sukelti gijimą.

Šiuo metu įrodytas vaikams tik dviejų vaistų - nuryjamų kortikosteroidų ir peroralinio klampaus budezonido, terapinis efektas, gydant EoE. Suaugusieji pacientai sėkmingai gydomi burnoje tirpia steroidų forma (*Jorveza*), tačiau ši vaisto forma sunkiau pritaikoma jaunesniems vaikams, nes tabletė turėtų būti čiulpiama. *Ciclesonidas* – vietiškai veikiančias steroidas, kuris ženkliai veiksmingesnis nei kiti gliukokortikoidai, tačiau atliktas tik vienas klinikinis tyrimas vaikams. Preliminarūs tyrimo rezultatai buvo teigiami, tačiau reikalingesni tolimesni tyrimai ypač vaikams, kuriems standartinis gydymas neduoda efekto.

Remiantis tyrimais, nėra žinoma jokių specifinių prognostinių požymių, kurie patvirtintų teigiamą gydymo steroidais atsaką. Atliktų tyrimų duomenimis, gleivinės eozinofilija išnyko po 3 mėnesių gydymo vietinio poveikio kortikosteroidu nealergiškiems ir jaunesnio amžiaus vaikams, kurie buvo žemesni ir mažesnio svorio. Šiuo tyrimu įrodyta, kad vaisto dozė svarbi gydant vaikų EoE. Kitame tyrime nustatyta, kad tik 20 % vaikų, sergančių EoE ir gydytų flutikazonu, kuriems alergija buvo diagnozuota alergijos testais, gydymas buvo iš dalies efektyvus palyginus su 100% teigiamu gydymo efektu nealergiškiems vaikams.

#### **Palaikomasis gydymas vietiškai veikiančiais steroidais.**

Esant ūmiems EoE simptomams, gydymas vietiškai veikiančiais steroidais yra efektyvus ir ligos remisija yra pasiekama, tačiau tiek vaikams, tiek suaugusiems simptomai dažnai atsinaujina gydymą nutraukus. Tyrimų duomenimis, suaugusiems pacientams po 4-8 mėn. po gydymo nutraukimo, atsinaujina EoE simptomai. Straumann su bendraautorais atlikto tyrimo duomenimis, maža palaikomoji steroidų dozė (0,25 mg du kartus dienoje) ilgą laiką (50 savaitių) buvo efektyvi lyginant su placebo. Duomenų apie vaikų, sergančių EoE, palaikomąjį gydymą vietiniais steroidais nėra.

### 9.5.2. SISTEMINIAI KORTIKOSTEROIDAI

Peroraliniai kortikosteroidai yra labai efektyvūs ir veikia greitai, tačiau dėl savo sisteminio pašalinio poveikio retai yra vartojami EoE gydymui, išskyrus retus atvejus, kai pacientų simptomai yra pavojingi – disfagija, maisto strigimas, svorio kritimas, stemplės striktūros, dehidracija. Liacouras atliktas klinikinis tyrimas nustatė, kad 19 iš 20 vaikų per 1 savaitę gydymo sistemiškai veikiančiais kortikosteroidais išnyko EoE simptomai. Po 4 savaitių gydymo išnyko histologiniai EoE požymiai. Yra tyrimų, kuriuose lygintas sisteminių ir vietiškai veikiančių kortikosteroidų poveikis EoE, abi vaisto formos buvo efektyvios ligos remisijai pasiekti, tačiau nutraukus gydymą, po 24 savaitių atkryčių skaičius išliko panašus.



Šiuo metu sisteminiai kortikosteroidai rekomenduojami ypač sunkiais atvejais, kai kitas gydymas nėra efektyvus. Manoma, kad sistemiškai veikiančių kortikosteroidų geresnis poveikis yra dėl to, kad stemplės epitelio barjeras yra storas ir stemplės gleivinėje eozinofilai kaupiasi gilesniame poepiteliniam sluoksnyje, galbūt todėl vietiskai veikiantys steroidai nėra tokie efektyvūs kaip bronchų astmos metu. Rekomenduojamos kortikosteroidų dozės 1-2 mg/kg kūno svorio, bet maksimali dozė neturėtų viršyti 40 mg per parą. Pasiekus klinikinį efektą, dozė palaipsniui mažinama. Intraveniniai kortikosteroidai rekomenduojami tik, jei pacientai negali nuryti tablečių.

## 9.6. GYDYMO KORTIKOSTEROIDAIŠ REKOMENDACIJOS

EoE gydymui yra rekomenduojami nuryjami inhaliaciniai kortikosteroidai (flutikazono propionatas) ar klampusis budezonidas vieni arba kartu su eliminacine dieta, gydymo kursas 4-12 savaitių. Sisteminiai kortikosteroidai turėtų būti skirti tik, jei reikalingas greitas pavojingų simptomų išnykimas ar nėra ankstesnio gydymo efekto. Gydymo efektas visada vertinamas, atsižvelgiant į simptomų išnykimą ir teigiamus endoskopinius bei histologinius pokyčius. Pasiekus histologinę remisiją, koreguojama vaistų dozė ir nutraukiamas gydymas. Jei nutraukus gydymą, simptomai pasikartoja, būtina atlikti endoskopinį ir histologinį tyrimus. Asimptominių pacientų ilgalaikis sekimas yra individualus ir priklauso nuo centrų vietinės praktikos.

## 9.7. KITAS MEDIKAMENTINIS GYDYMAS

### 9.7.1. NATRIO KROMOGLIKATAS IR LEUKOTRIENŲ RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI

Šiuo metu nėra įrodymų, kad *natrio kromoglikatas* duotų teigiamą EoE gydymo efektą. Vaistas neturi jokio pašalinio poveikio, tačiau gydymas juo neduoda klinikinio pagerėjimo, todėl nerekomenduojamas vaikų EoE gydymui.

Nepakanka duomenų, kad leukotrienų receptorių antagonistai duotų teigiamą gydymo efektą. Mažos apimties klinikiniam tyrimui vaikai buvo gydyti *montelukastu* 14 mėnesių, gautas tik klinikinis, bet ne histologinis efektas. Pabaigus gydymą, po 3 savaitių daugumai vaikų EoE simptomai pasikartojė. Suaugusiųjų pacientų klinikinį tyrimų duomenimis, montelukastas net nebuvo efektyvus klinicinei remisijai išlaikyti, kuri buvo pasiekta gydant flutikazonu.

**REKOMENDACIJA:** nei natrio kromoglikatas nei leukotrienų receptorių antagonistai nėra rekomenduojami vaikų EoE gydymui.

### 9.7.2. IMUNOMODULIATORIAI IR BIOLOGINIAI VAISTAI

Kortikosteroidai nesukelia ilgą laiką išliekančios EoE remisijos, todėl manyta, kad imunomodulatoriai tiktų palaikomajam gydymui.

Tiopurinai EoE gydymui nerekomenduojami, nes yra paskelbtas vienintelis tyrimas, kuriame 3 pacientai buvo gydyti tiopuriniais ir gautas teigiamas gydymo efektas, bet atokieji rezultatai nežinomi.

Tyrimai su eksperimentiniais gyvūnais parodė, kad interleukinas IL-5 skatina eozinofilus kauptis stemplės gleivinėje, todėl klinikiniuose tyrimuose EoE gydytas *reslizumabu* (monokloninis humanizuotas antikūnių preparatas), kuris neutralizuoja IL-5. Dvigubai aklame randomizuotame placebo kontroliuojamame tyrime *reslizumabas* sumažino eozinofiliją, tačiau nebuvo koreliacijos su klinikiniais simptomais. Kitame tyrime buvo skirtas gydymas *omalizumabu*, kuris mažina IgE kiekį, tačiau efektas buvo tik eozinofilijos sumažėjime kraujyje ir skrandžio gleivinėje, bet ne stemplės gleivinėje. Tumoro nekrozės faktorius ženkliai intensyviau išskiriamas stemplės eozinofilijos metu lyginant su nepažeista gleivine, tačiau gydymas *infliksimabu* (antikūniai prieš tumoro nekrozinį faktorių - anti-TNF) tik nežymiai sumažino EoE simptomus.

Nepakanka klinikinių tyrimų duomenų apie biologinių vaistų veiksmingumą vaikų EoE gydymui, šiuo metu vyksta tyrimai su interleukinų antikūniais, nes jie efektyvūs gydant kitą alerginę ligą – bronchų astmą.

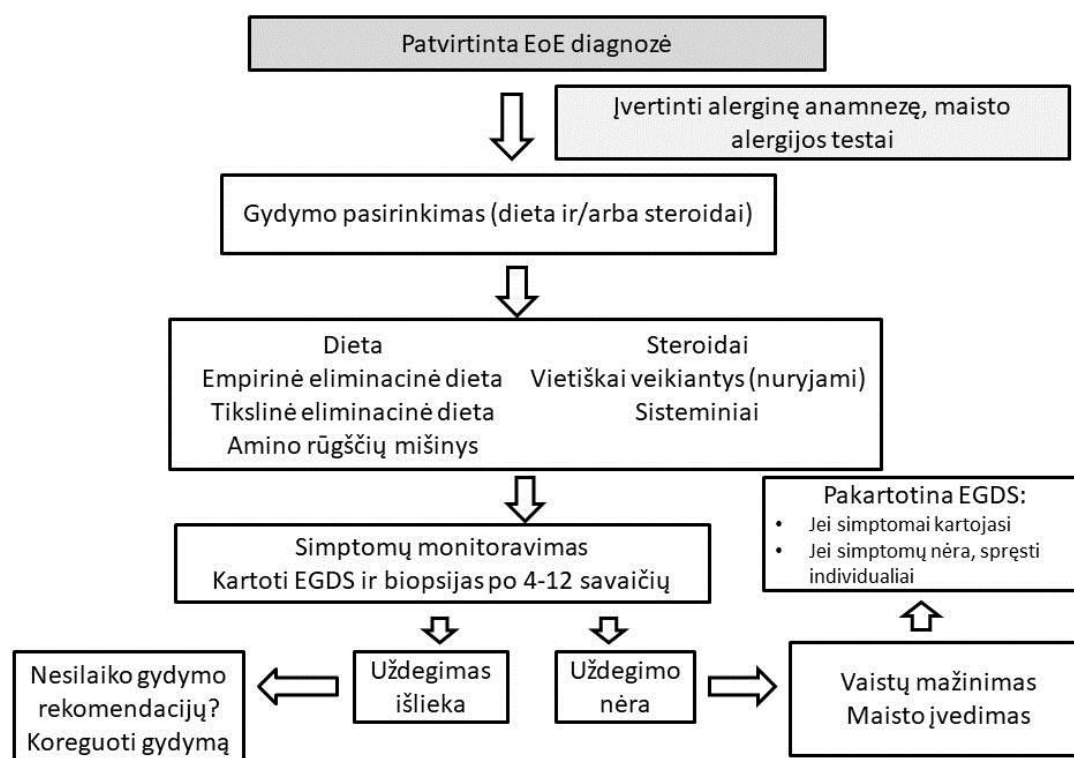
**REKOMENDACIJA: imunomodulatoriai ir biologiniai vaistai nerekomenduojami vaikų EoE gydymui.**

## 9.8. STEMPLĖS DILATACIJA

Stemplės dilatacija atliekama tuomet, kai nustatomas stemplės spindžio susiaurėjimas ir medikamentinis gydymas neefektyvus. Duomenys apie stemplės dilataciją yra gauti iš klinikinių tyrimų, atliktų suaugusiems pacientams. 9 klinikinių tyrimų metaanalizės duomenimis, 75% suaugusiųjų po dilatacijos gautas klinikinis pagerėjimas. Endoskopinė stemplės dilatacija yra saugi procedūra, komplikacijų (perforacijos, kraujavimo) tikimybė labai nedidelė - <1%. Vaikų EoE klininiame tyrime gauti geri gydymo rezultatai, dilatacija buvo saugi, o pašalinis poveikis ir komplikacijos tokios pat kaip ir kitomis ligomis sergantiems vaikams.

**REKOMENDACIJA: stemplės dilatacija yra rekomenduojama tik tiems pacientams, kuriems išlieka žymus stemplės susiaurėjimas po prieš tai skirto ne endoskopinio gydymo. Po stemplės dilatacijos visada būtina skirti gydymą vaistais.**

## 10. VAIKŲ EOZINOFILINIO EZOFAGITO GYDYMO ALGORITMAS



## 11. IŠVADOS IR ATEITIES UŽDAVINIAI

EoE yra lėtinė recidyvuojanti stemplės liga, kurios gydymas trunka ilgai. Ligos eiga nėra prognozuojama ir atokiosios komplikacijos nežinomos. Nors klinikinių tyrimų atliekama daug, tačiau aiškių atsakymų į daugelį diagnostikos, gydymo klausimų dar nėra. Liga diagnozuojama atlikus eilę invazinių endoskopinių tyrimų, kuriuos vaikams atlikti sudėtinga, todėl reikalingi neinvaziniai diagnostikos ir ligos eigos sekimo žymenys. Reikalingi papildomi tyrimai, kurių duomenimis galima būtų suformuluoti tiksliai rekomendacijas.

Ateities uždaviniai sietini su klinikiniais tyrimais ir iki šiol neatsakytais klausimais apie: EoE fenotipą, ligos eigą ir fibrozės išsivystymą, maisto antigenų ir GERL reikšmę EoE klinikai ir histologiniams pokyčiams, diagnostinių žymenų ir gydymo trukmės nustatymą, palaikomąjį gydymą, pacientų neturinčių simptomų sekimą.

Šiuo metu reikėtų vadovautis žinomomis rekomendacijomis, paremtomis jau atliktų klinikinių tyrimų duomenimis, o svarbiausia individualizuoti kiekvieno sergančio EoE diagnostiką, gydymą ir tolimesnį sekimą, kad nepakenkti vaikui ir jo šeimai. Žinoma, kad EoE simptomai turi didelį poveikį vaiko ir jo šeimos gyvenimo kokybei ir psichosocialinei adaptacijai.

## 12. LITERATŪROS SARAŠAS

1. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:107-118.
2. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:3– 20.
3. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis. *N.Eng J Med.* 2015;373(17):1640-8.
4. Witmer CP, Susi A, Min SB et al. Early risk factors for pediatric eosinophilic esophagitis. *JPGN.* 2018;67:610-615.
5. Arias A, Perez-Martinez I, Tenias JM et al. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(1):3-15.
6. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2018;154(2):319-32.
7. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(3):335-58.
8. Strauman A, Katzka DA. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2018;154(2):346-59.
9. Miehlik S. Clinical features of eosinophilic esophagitis in children and adults. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015;29(5):739-48.
10. Hirano I, Moy N, Heckman MG et al. Endoscopic assesment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut.* 2013;62:489-95.
11. Gonzalez-Cervera J, Arias A, Redondo-Gonzalez O et al. Association between atopic manifestation and eosinophilic esophagitis. A systematic review and metaanalysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(5):582-90.
12. Molina-Infante J, Arias A, Alcedo J et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: the 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1365-72.
13. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E et al. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:777-82.
14. Gutierrez-Junquera C, Fernandez-Fernandez S, Cilleruelo ML et al. Long-term treatment with proton pump inhibitors is effective in children with eosinophilic esophagitis. *JPGN.* 2018;67:210-216.
15. Spergel JM, Brown-Whitehorn T, Beausoleil JL et al. Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:509-11.
16. Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology* 2002;122:1216-25.
17. Fable JM, Fernandez M, Goodine S et al. Retrospective comparison of fluticasone propionate and oral viscous budesonide in children with eosinophilic esophagitis. 2018;66:26-32.
18. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2006;131:1381 – 91.
19. Straumann A, Conus S, Degen L et al. Long term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:400-9.

20. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:1198 – 206.
21. Robles-Medranda C, Villard F, le Gall C, et al. Severe dysphagia in children with eosinophilic esophagitis and esophageal stricture: an indication for balloon dilation? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:516 – 20.
22. Menard-Katcher C, Furuta GT, Kramer RE. Dilation of pediatric eosinophilic esophagitis: adverse events and short-term outcomes. *JPGN.* 2017;64:701-706.