

Eozinofilik özofajit

Eosinophilic esophagitis

E. Mahir Gülcan, Ayça Vitriuel*

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
*Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Eozinofilik özofajit, giderek daha çok dikkati çekmekte olan, yeni fark edilmiş bir bozukluktur. Hastalar gastroözofageal reflü bulguları gösterirler, bilinen ya da daha karmaşık reflü tedavilerine yanıt vermezler. Endoskopik ve histopatolojik belirteçlerin yanı sıra, belirtileri içeren tanısal klavuzların geliştirilmesi, klinisyenlerin farkındalığını ve tanı koyulan eozinofilik özofajit sayısını artırmıştır. Eozinofilik özofajitin gastroözofageal reflü hastalığından klinik olarak ayırımındaki zorluklar daha belirginleşmiş ve daha bireysel tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaya başlanmıştır. Hastaların %90'ında neden gıda alerjileridir. Hastalığın patojenezinin daha iyi şekilde anlaşılması klinik olarak tanımlanmasını sağlayarak tanısal yeterliliği arttıracak ve sonuçta hastaların daha iyi tedavi edilmesini sağlayacaktır. (*Türk Ped Arş 2010; 45: 232-7*)

Anahtar sözcükler: Çocukluk çağı, gıda alerjileri, eozinofilik özofajit

Summary

Eosinophilic esophagitis is a recently recognized disorder receiving increasing attention. Patients present with symptoms of gastroesophageal reflux and are not responsive to standard or aggressive reflux medications. Development of diagnostic guidelines consisting of symptoms as well as endoscopic and histopathologic criteria has improved the awareness of clinicians and the diagnosis of eosinophilic esophagitis. The clinically challenging discrimination of eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease has become more obvious and has avoked the need for more individualized therapy options. Food allergies are causative in more than 90% of patients. A better understanding of the pathogenesis of this disorder would improve the clinical recognition and diagnostic adequacy and ultimately provide patients with more optimal treatment options. (*Turk Arch Ped 2010; 45: 232-7*)

Key words: Childhood, eosinophilic esophagitis, food allergies

Giriş

Eozinofilik özofajit (EÖ), sindirim sisteminin başka hiçbir yerinde olmayıp sadece özofagusun eozinofiller ile tutulumu olarak tanımlanır. İlk EÖ olgusu 1977'de tanımlanmış ve geçtiğimiz yıllar içinde bu hastalıkla ilgili yayınlar artmıştır. Eozinofilik özofajit bulguları, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ile benzerdir. Bunların arasında kusma, karın ağrısı, regürjitasyon, besin sıkışması ve yutma güçlüğü bulunur. Ancak EÖ, bilinen GÖRH tedavisine yanıtız olup pH normaldir (1).

Epidemioloji

Eozinofilik özofajit'in yaygınlığı tam olarak bilinmemektedir. ABD'de tahmini yaygınlık çocuklarda 4,3/105 ve eriş-

kinlerde 2,5/105 bulunmuştur (2,3). Gastroözofageal reflü hastalığına sahip hastaların yaklaşık %6-10'unda gerçek tanının EÖ olduğunu öne süren çalışmalar vardır (4).

Eozinofilik özofajit'li çocukların çoğunun erken çocukluk çağında tanı aldığı bildirilmiştir. Biyopsi ile ilk tanılarını alan hastaların %68'i altı yaş altındaki çocuklar olup olguların %36'sı üç yaşın altındadır. Erkekler kızların yaklaşık üç katı sıklıkta EÖ tanısı almaktadır (5).

Eozinofilik özofajit hastalarının yaklaşık %60-70'i tipik olarak artmış IgE düzeyi, periferik eozinofili, astım, atopik dermatit ve alerjik rinit gibi alerjik hastalık ve pozitif deri testine sahip alerjik geçmişi olan erkeklerdir (6,7).

Eozinofilik özofajit'li çocukların demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir (5).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. E. Mahir Gülcan, Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Devlet Yolu Ankara Cad.

No: 102/104, 34752, Kozyatağı, İstanbul, Türkiye

E-posta: mgulcan@yeditepe.edu.tr **Geliş Tarihi/Received:** 10.07.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 17.07.2010

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing.

Etioloji

Eozinofilik özofajit etiolojisinde gıda alerjisinin gösterildiği ilk olgular erişkinlerde 1977’de (8), çocuklarda ise 1995’de (9) tanımlanmıştır.

Eozinofilik özofajit’e neden olan gıda alerjilerine ait ilk kanıt Kelly ve ark.’ları (9) tarafından yapılan çalışmada gösterildi. Çalışmada inatçı GÖRH ve EÖ’sü olan 10 çocukta elementel mama uygulanması sonucunda bu çocukların bulgularında ve biyopsilerinde kısmi veya tam iyileşme olduğu gösterildi. Markowitz ve ark.’ları (10) kronik GÖRH olan 346 çocuk içinde 51’inde EÖ saptayarak bu sonuçları doğruladı. Elementel mama verilen bu çocukların tamamına yakınında bulgular bir hafta içinde düzeldi. Bir ay sonra yapılan kontrollerinde distal özofagustaki eozinofil sayısında anlamlı bir düşme saptandı.

Liacouras ve ark.’ları (11) 389 EÖ’lü çocukta yaptıkları çalışmada, hastaların bir grubuna elementel diyet ve diğer gruba da prick deri testi ve atopi yama testine göre “eliminasyon” diyeti vermişler, flutikazon propiyonat verilen grup ile karşılaştırıldığında bulguların ve biyopsilerdeki eozinofil düzeylerinin düzelmesi şeklindeki tedavi yanıtını elementel diyet alan grupta %97 olarak saptamışlar, ilaç tedavisi alan grupta ise değişiklik görmemişlerdir. Bu bulgular EÖ’de elementel diyetin ilaç tedavisine üstün olduğunu göstermiştir. Çalışmada özofagus biyopsilerinin normale dönmesinden sonra alerjik gıdaların tekrar verilmesiyle klinik bulguların ve özofageal eozinofilinin tekrarlanması, çocuklarda gıda alerjisinin EÖ nedeni olduğunun kesin kanıtı olarak gösterilmiştir.

Tablo 1. Eozinofilik özofajitli hastaların demografik özellikleri (2)

Erkek (%)	75
Kız (%)	25
Ortalama yaş (en küçük- en büyük) (yıl)	6,2 (0,25-17,7)
İrk (%)	
Beyaz	90
Afro-amerikan	4
Asyalı	3
Diğer	3

Tablo 2. Eozinofilik özofajitli çocuklarda saptanan besin alerjileri (12-14)

Besin	%
Süt	17
Yumurta	11
Buğday	9,6
Soya	7,8
Mısır	7,8
Siğir eti	6,6
Tavuk	6,1
Yer fıstığı	5,4
Patates	4,8
Pirinç	4,1

Spergel ve ark.’ları (5) EÖ tanılı çocuklarda prick deri testi ve atopi yama testi kullanılarak süt, yumurta, buğday, mısır, siğir eti, tavuk, arpa, yulaf, pirinç ve yer fıstığı alerjisi tanımlamaya çalışmışlar, daha önceki çalışmalarda saptanan süt, yumurta, buğday, soya, mısır, siğir eti ve tavuk alerjisi (12-14) bu çalışmada da hastaların 2/3’ünde pozitif saptanmıştır. Eozinofilik özofajitli hastalarda en yaygın saptanan 10 besinin alerji oranları Tablo 2’de görülmektedir.

Patojenezi

Eozinofilik özofajitin patojenezi tam olarak bilinmemekle birlikte yangılı özofageal dokunun incelenmesinde artmış bir IL-5 ekspresyonu ve benzer bir IL-4 ve IL-13 ekspresyonu görülür. IL-5 güçlü bir eozinofilik büyüme faktörü olduğundan, doku düzeyinde eozinofilleri koruyabilir. Yapılan son çalışmalarda gen-çip incelemesinde belirgin bir eotaksin-3 artışı bulunmuştur. Eotaksin-3 düzeyleri doku eozinofilisi ve mast hücre sayısı ile bağlantılıdır ve eozinofiller için bir kemokin olması, onun EÖ patojenezinde önemli bir molekül olduğunu düşündürür. Eozinofilik özofajit hastalarında eotaksin-3 geni üzerinde tek-nükleotid polimorfizmi bulunmuştur. Bu bulgu EÖ topluluğunun %14’ünün belli bir genetik polimorfizme bağlı olduğunu düşündürür (1).

Yiyecek alerjenleri ve aeroalerjenler muhtemelen T hücre aktivasyonuna ve anahtar IL-5 ve IL-13 üretimine sebep olarak eozinofil hareketini, aktivasyonunu ve ömrünü, IgE üretimini ve aktive epitelyumdan eotaksin-3 üretimini artırmaktadır. Eotaksin-3, damar hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ile aktive olmuş damarlarla birlikte kan damarlarının artışına ve eozinofil birikimine olanak sağlar. Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) VCAM-1 üretimini artırabilir. Ana temel protein (MBP) gibi eozinofil granül ürünleri epitelyum hiperplazisini teşvik etmek için fibroblast büyüme faktör 9’u (FGF9) artırabilir ve transforming büyüme faktör- β 1 (TGF- β 1) gibi pro-fibrotik faktörlerin eozinofillerden salgılanması subepitelyal fibroza sebep olabilir (15).

Klinik

Eozinofilik özofajitin bulguları yaşa bağlı olarak değişir. Erişkinlerde hastalık tipik olarak disfaji ve besin sıkışması ile ortaya çıkar (16,17). Desai ve ark.’ları (18) besin sıkışması olan 31 hastanın 17’sine klinikopatolojik olarak EÖ tanısı koymuşlar, bu 17 hastanın tümünde de dakikalar ile saatler arasında değişen sürelerde disfaji olduğunu saptamışlardır. Diğer geniş erişkin serilerinde de benzer bulgular gösterilmiştir (19-21).

Tablo 3. Eozinofilik özofajitli çocuklarda yaşa göre sık karşılaşılan klinik bulgular (15)

Süt çocuğu	Besini reddetme veya tahammülsüzlük, huzursuzluk, kusma, gelişme geriliği
Çocuk	Karın ağrısı, kusma, GÖRH’ye benzer belirtiler, zor yutma, besinlerden iğrenme/sınırlı diyet, büyüme geriliği
Ergen	Disfaji, özofagusta besin sıkışması, bulantı, GÖRH’ye benzer belirtiler, sınırlı diyet
Erişkin	Disfaji, özofagusta besin sıkışması

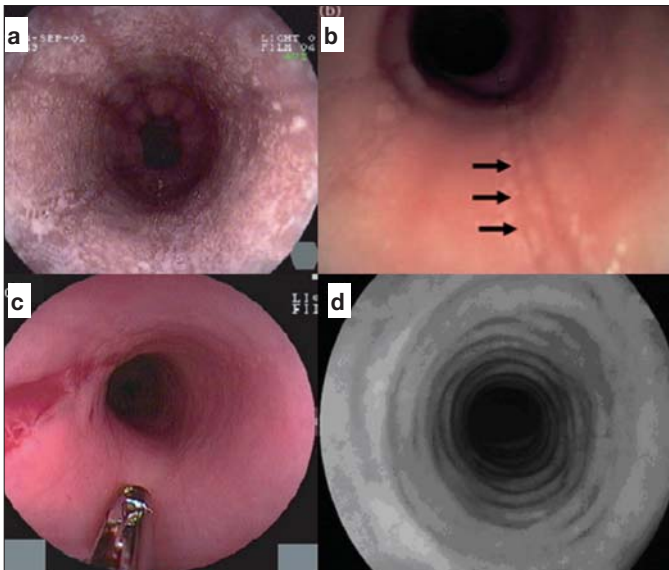
Çocuklarda, karın ağrısı, göğüs ağrısı, besin sıkışması, gelişme geriliği, kusma ve asit önleme tedavisine yanıt vermeyen GÖRH benzeri bulgular gibi birçok belirtiyyle ortaya çıkabilir. Bulguların bu kadar çeşitli olması özofageal dismotiliteye bağlı olduğu düşünülse de, bu durumu tam olarak aydınlatılabilmek çocuklarda zordur (22).

Tablo 3'de çocukluk yaş grubunda yaşlara göre klinik bulgular özetlenmiştir (15).

Spergel ve ark.'ları (5) 14 yıllık takip içeren 330 EÖ tanısı alan hastada belirtileri büyüme geriliği veya beslenmeyi reddetme, GÖR veya kusma, karın ağrısı, disfaji ve besin sıkışması olarak dört gruba ayırmışlar, GÖRH/kusma küçük okul çağı çocuklarında görülürken, disfaji ve besin sıkışması büyük çocuklarda saptanan bulgular olarak ortaya çıkmış, çok küçük çocuklarda görülen büyüme geriliği/beslenme zorluğu ile GÖRH benzeri belirtiler en sık görülen bulgular olmuştur.

Laboratuvar

Endoskopik bulgular: Eozinofilik özofajit ile ilgili tanı koydurucu endoskopik bulgular olmamasın arağmen, EÖ olduğu şüphelenilen bir hastanın değerlendirilmesinde ilk tanısasal basamak üst sindirim sistemi endoskopisidir. Kırmızı çizgilenmeler, beyaz eksüdalar, uzunlamasına makaslama, kırılabilirlik, krepon kağıdı mukoza, küçük çaplı özofagus, Schatzki halkası, kıvrımlanmış veya halkalanmış özofagus ve soliter halkaları içeren EÖ ile ilişkili çok sayıda endoskopik özellik tanımlanmıştır (23). Beyaz eksüda ve uzunlamasına çizgilenme, lokal ödem ve akut enflamasyona ikincil gelişir. Krepon kağıdı mukoza/kırılabilir mukoza ve darlık ise kronik eozinofilik enflamasyonun muhtemel bir sonucudur (24). Resim 1'de EÖ'de görülen endoskopik bulgular yer almaktadır (23-25).



Resim 1. Eozinofilik özofajit'te endoskopik görünüm: (a) beyaz eksüda, (b) uzunlamasına kırmızı çizgilenme, (c) kırılabilir, krepon kağıdı mukoza (biyopsi forsepsinin dokunmasından sonra lasere olmuş), (d) halkalanmış özofagus (23-25)

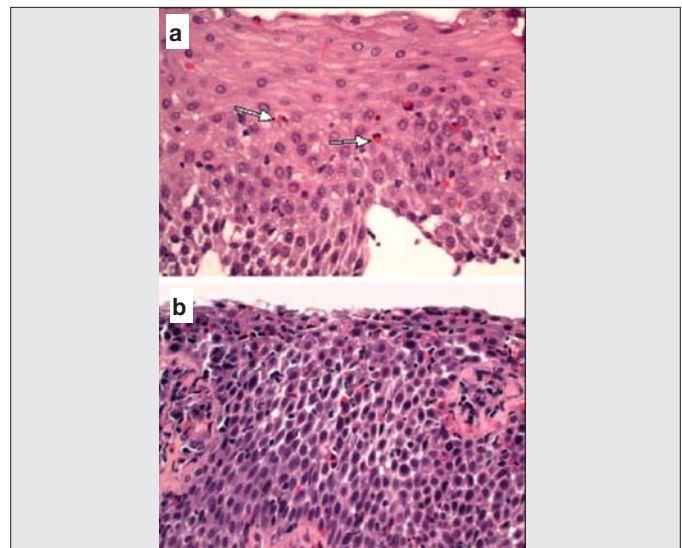
Strauman ve ark.'ları (26) EÖ'nün altı endoskopik işareti olan beyaz eksüda, kırmızı çizgilenmeler, oluklu halkalar, soliter halkalar, krepon kağıdı işaret ve ciddi darlık bulgularını değerlendirdikleri çalışmalarında ilk tanıda (aktif enflamasyon altında) beyaz eksüda ve kırmızı çizgilenmelerin en belirgin bulgu olduğunu, topikal kortikosteroid (budesonid) tedavisi sonrası histolojik remisyondan sonra ise beyaz eksüdaların tüm hastalarda, kırmızı çizgilenmelerin ise hastaların tamamına yakınında kaybolduğunu saptamışlardır.

Histolojik bulgular: Eozinofilik özofajitin histolojik tanı belirteçlerinde ortak bir görüş bulunmamaktadır. En yaygın görüş, EÖ'nün klinikopatolojik bir hastalık olduğu ve tanısının hastalığa özgü tipik belirtiler ile birlikte belirgin histolojik bulgular (>20 eozinofil/büyük büyütme alanı) varlığında proton pompa inhibitörlerine (PPI) yanıt verememe ile konabileceğidir. Geleneksel olarak, epitelyum içi eozinofillerin saptanması GÖRH ile ilişkilidir, fakat son 10 yıllık zamanda >20 eozinofil/büyük büyütme alanı sayısı, eozinofilik mikro apseler, duvar yüzeyi boyunca eozinofillerin yüzeyel tabakalaşması, bazal bölge hiperplazisi ve artmış papilla boyutları, klinik bulguların tam olduğu koşullarda EÖ tanısını büyük oranda koydurmuştur. Tanı için gastrik ve duodenal biyopsiler normal olmalı, sadece özofagus tutulumu olmalıdır (27-29).

Resim 2'de EÖ'lü çocuklarda hematoksilen-eozin boyaması ile özofagusta saptanan artmış epitelyum içi eozinofiller görülmektedir (30).

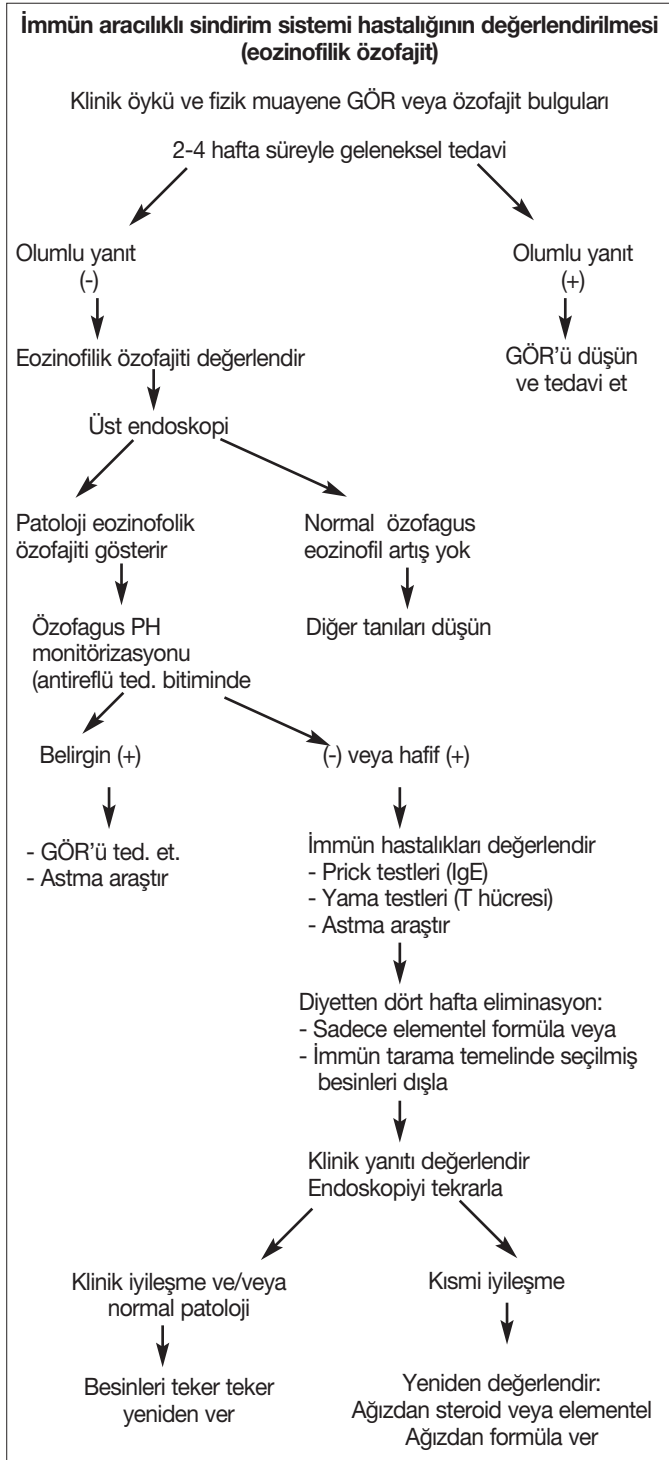
Tanı ve ayırıcı tanı

Eozinofilik özofajit tanısı, klinikopatolojik tanıma bağlıdır. Eozinofiller özofagusta normal olarak bulunmazken, sindirim sisteminin başka yerlerinde normalde saptanabilir (31). Eozinofilik özofajitin bilinen tanımı, bir büyük büyütme alanında 20'den fazla eozinofil bulunmasına dayanır (32). Ancak bazı çalışmalarda bu değer 15 ile 24 eozin-



Resim 2. Eozinofilik özofajitli olgularda özofageal eozinofili (Hematoksilen-eozin, x400) (30)

nofil arasında değişiklikler gösterebilmektedir (33). Ayrıca özofagus tutulumu yamalı tarzdadır ve tanıda en yüksek duyarlılık için özofagustan alınacak en az beş biyopsi en uygun sayıdır (34). Bir diğer histolojik özellik ise EÖ'lü hastalarda normal bireyler veya GÖRH'ye kıyasla şiddetli bazal hücre hiperplazisi olmasıdır (35).



Şekil 1. Eozinofilik özofajitli hastanın değerlendirilmesi (41)

Endoskopik özellikler, laboratuvar bulguları, özofagusdaki eozinofil sayısı gibi belirteçler EÖ için doğrudan tanı koydurucu olmadığından EÖ tanısı sadece bir bulguya göre koyulamaz. Eozinofilik özofajit hastalığı için tanısız klavuz olarak kullanılabilir belirtiçler şunlardır: (1) klinik (özofageal disfonksiyon belirtileri): göğüs ağrısı, karnın üst kısmında ağrı, kusma, yeme reddi, regürjitasyon, büyüme geriliği ve ishal; (2) histoloji: Bir büyük büyütme alanında en azından 15 eozinofil saptanması; (3) GÖR'ün dışlanması: Yüksek doz PPI'ye yanıtızlık ve normal pH monitörizasyonu; (4) özofageal eozinofiliye yol açan diğer durumların dışlanması (36).

Son yıllarda EÖ tanısı için girişimsel olmayan göstergeler geliştirilmesi için çalışılmakta ve serum İgE, CD23, eotaksinler, İL-5, ana temel protein, eozinofil katyonik protein, eozinofil peroksidaz ve eozinofilden elde edilen nörotoksin gibi bazı biyokimyasal göstergelerin hastalığın ortaya çıkış şekli, iyileşme, şiddet ve tedaviye yanıt ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Yine EÖ'lü hastaların %67'sinde periferik kanda eozinofili olabileceği gösterilmiştir (37,38).

Eozinofilik özofajit ve GÖR arasında klinik pratikte ayırım yapmak genelde zordur. Asite maruz kalmak özofagus epiteliumundan kemokinlerin salınmasına, böylece eozinofillerin o bölgeye çekilmesine neden olur. Genellikle distal özofagustaki hafif eozinofili GÖR'de sık görülür. Böyle bir hastada pH monitörizasyonunda asit reflü saptanması, GÖR ile uyumlu klinik bulgular var ise, PPI tedavisi ile eozinofilik tutulum düzeliyorsa, tanı GÖRH'dir (39).

Ayrıca alerjik rinit, özofagusta eozinofillere neden olabilir. Literatürde bir büyük büyütme alanında 40'a kadar eozinofil saptanan ve EÖ'ye neden olan bir polen duyarlılığı olgusu bildirilmiştir (40).

Eozinofilik özofajit değerlendirilmesinde izlenecek akış şeması Şekil 1'de özetlenmiştir (41).

Tedavi

1. Diyet tedavisi:

Elementel diyet: Eozinofilik özofajitli çocuklarda amino asit bazlı elementel mamaların hem klinik bulguları hem de özofageal eozinofiliyi azalttığı gösterilmiştir (24).

Eliminasyon diyeti: Deri prict test ve atopi yama testi ile saptanan besinsel alerjenlere göre yapılan besin eliminasyon diyetleri de EÖ tedavisinde klinik ve histolojik düzelmeyi sağlamıştır (37).

2. Sistemik steroidler:

Eozinofilik özofajitin yeni bir klinik durum olarak tanımlanmasından hemen sonra eozinofilik enflamasyonun kortikosteroid tedavisine yanıt verdiği gösterilmiştir (23). Tedavide sistemik steroidlerin etkili olduğu, sistemik kortikosteroidlerin klinik bulguları ve özofageal histolojiyi anlamlı olarak iyileştirdiği saptanmıştır. Ancak hastalık steroid tedavisi kesildikten sonra tekrarlayabilmektedir. Yan etkiler ve ilacın kesilmesinden sonra hastalığın tekrarlaması nedeni ile EÖ tedavisinde kullanımları sınırlı kalmıştır (37).

3. Topikal steroidler:

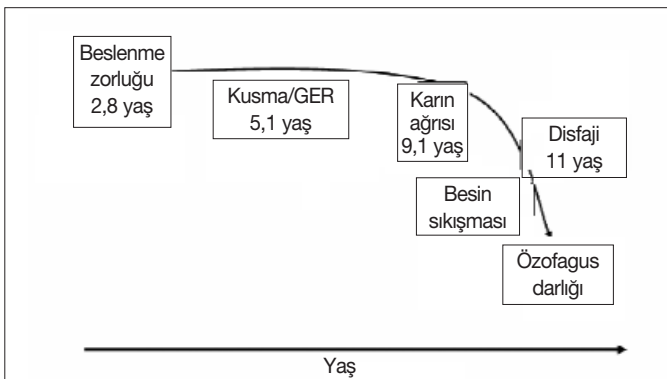
Topikal kortikosteroidlerin belirtileri ve akut alevlenmeleri hem erişkinlerde hem de çocuklarda iyileştirdiği gösterilmiştir (42). Çocuklarda plasebo ile karşılaştırıldığında topikal flutikazon ile EÖ'lü hastaların %55'inde remisyon elde edilirken plasebo grubunda bu oran sadece %9 olmuştur (43). Yine benzer şekilde topikal budesonid ile tedavi edilen erişkinlerde tedavi ve plasebo grubunda histolojik düzelleme sırası ile %72 ve %11 olarak bulunmuştur. Sistemik (ağızdan prednizon) ve topikal kortikosteroid (flutikazon) ile tedavi edilen EÖ'lü çocuklarda sistemik tedavi verilenlerin %93,82'sinde, topikal tedavi verilenlerin ise %94,4'ünde histolojik yanıt alınırken klinik yanıt oranları sırası ile %100 ve %97,2 olarak bulunmuştur (44). Yan etki olarak prednizon alan hastaların %40'unda sistemik yan etkiler oluşurken flutikazon grubunda sadece özofageal kandidiyaz görülmüştür.

4. Diğer seçenek tedaviler:

Lökotriyen inhibitörleri: Lökotriyenler eozinofilleri dokuya çekerler ve lökotriyenlerin engellenmesi eozinofili göçünü ve birikimini azaltabilir. Montelukast ile yapılan çalışmalarda geleneksel tedavilere yanıtız hastalarda tam iyileşme gösterilmiştir. Zafirlukast ve diğer lökotriyen inhibitörleri ile Churg-Strauss sendromu arasında bir ilişki saptanmış, ancak bu ilişki montelukast ile görülmemiştir. Bu nedenle EÖ'lü hastalarda lökotriyen inhibitörlerinin kullanımının riskleri ve faydalarının araştırıldığı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (37).

Biyolojikler: IL-5, eozinofil hareketini özofagusya yönlendiren ve diğer majör eozinofilik işlevleri de düzenleyen bir sitokindir. Mepolizumad gibi IL-5'e karşı geliştirilen monoklonal antikolar, steroide dirençli hastalarda yeni bir tedavi fırsatı olabilir. Tümör nekrozis faktör-alfa inhibitörü olan infliximab ile yapılan çalışmalar ise bekleneni karşılayamamıştır (23).

İmmünmodülatörler: Azatiyoprin ve 6-merkaptoprin gibi immünsüpresifler ile yapılan ileriye dönük çalışmalar olmakla birlikte olgu sunumlarında steroide dirençli hastalarda remisyon sağladığı gösterilmiştir (45).



Şekil 2. Çocukluklarda eozinofilik özofajitin doğal seyri (5)

Seyir

Eozinofilik özofajitli hastaların uzun süreli izlemleri ile ilgili bilgiler çok az olmakla birlikte elde edilen veriler hastalığın kronik bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Tek başına özofageal darlık veya tüm özofagusta daralma, bugüne kadar bildirilen tek komplikasyondur. Bu daralma özofagus boyunca olursa, küçük çaplı özofagus adını almaktadır ve bu durum kolajen birikimi ile sürekli devam eden eozinofilik enflamasyonun sonucunda gelişen fibroz oluşumuna bağlıdır. Uzun süre izlenen (11,5 yıl) hastaların yaklaşık %50'sinde daralma saptanmaktadır ve tıbbi tedaviye yanıtızdır. Bu komplikasyonun oluşumu için eozinofilik enflamasyonun yıllarca sürmesi gerektiğinden özofagusta daralma, çocuklarda yaygın değildir. Özofagus karsinomu EÖ'lü hastalarda bildirilmemiş olmakla birlikte, uzun süreli takip çalışmaları ile bu doğrulanmalıdır (23). Çocukluk yaş grubunda EÖ, küçük çocuklarda görülen beslenme zorluğundan büyük çocuklardaki disfaji ve besin sıkışmasına kadar değişen ilerlemeler gösterir (Şekil 2) (5).

Kaynaklar

1. Spigel JM. Eosinophilic esophagitis in adults and children: evidence for a food allergy component in many patients. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 274-8. (Abstract)
2. Guajardo J, Plotnick L, Fende J, Collins MH, Putnam PE, Rohegberg ME. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders: a world-wide-web based registry. *J Pediatr* 2002; 141: 576-81. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
3. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004; 351: 940-1. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
4. Blanchard C, Wang N, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics, and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1054-9. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
5. Spigel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48:30-6. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
6. Spigel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 336-43. (Abstract) / (PDF)
7. Simon D, Marti H, Heer P, Simon HU, Breathe LR, Straumann A. Eosinophilic esophagitis is frequently associated with IgE-mediated allergic airway diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:1090-2. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
8. Dobbins JW, Sheahan DG, Behar J. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterology* 1977; 72: 1312-6. (Abstract)
9. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an aminoacid-based formula. *Gastroenterology* 1995; 109: 1503-12. (Abstract) / (PDF)
10. Markowitz JE, Spigel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 777-82. (Abstract) / (PDF)
11. Liacouras CA, Spigel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1198-206. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
12. Assa'ad AH, Putnam PE, Collins MH, et al. Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: an 8-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 731-8. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)

13. Spergel JM, Beausoleil JL, Fiedler JM, Ginsberg J, Wagner K, Pawlowski NA. Correlation of initial food reactions to observed reactions on challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 217-24. (Abstract) / (PDF)
14. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 363-8. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
15. Chedade M, Aveves SS. Food allergy and eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 231-7. (Abstract)
16. Attwood S, Smyrk T, Demeester T, Jones J. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 109-16. (Abstract)
17. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vogtlin J. Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. *SchweizMed Wochenschr* 1994; 124: 1419-29. (Abstract)
18. Desai TK, Stecevis V, Chang CH, Goldstein NS, Badizadegan K, Furuta GT. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 795-801. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
19. Croese J, Fairley SK, Masson JW, et al. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 516-22. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
20. Potter JW, Saeian K, Staff D, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem with unique esophageal features. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 355-61. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
21. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 2003; 125: 1660-9. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
22. Orenstein S, Shalaby T, Lorenzo CD, Putnan P, Sigurdsson L, Kocochis S. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1422-30. (Abstract)
23. Strauman A, Hruz P. What's new in the diagnosis and therapy of eosinophilic esophagitis? *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 366-71. (Abstract)
24. Furuta GT, Straumann A. Review article: the pathogenesis and management of eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 173-82. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
25. Mungan Z, Pınarbaşı B, Kaymakoğlu S. Eosinophilic esophagitis: case report. *Turk J Gastroenterol* 2007; 18: 100-2. (PDF)
26. Straumann A, Degen L, Felder S, et al. Budesonide as induction treatment for active eosinophilic esophagitis in adolescents and adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2008; 134: A-104.
27. Walsh S, Antonioli D, Goldman H, et al. Allergic esophagitis in children—a clinicopathological entity. *Am J Surg Pathol* 199; 23: 390-6. (Abstract)
28. Straumann A, Bauer M, Ficher B, Blaser K, Simon HU. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a T(H)2-type allergic inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 954-61. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
29. Ruchelli E, Wenner W, Voytek T, Brown K, Liacouras C. Severity of esophageal eosinophilia predicts response to conventional gastroesophageal reflux therapy. *Pediatr Dev Pathol* 1999; 2: 15-8. (Abstract) / (PDF)
30. Brigger MT, Misdraji J, Hardy SC, Hartnick CJ. Eosinophilic esophagitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135: 95-100. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
31. Yan BM, Shaffer EA. Eosinophilic esophagitis: a newly established cause of dysphagia. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2328-34. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
32. Liacouras CA, Wenner WJ, Brown K, Ruchelli E. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 380-5. (Abstract) / (Full Text)
33. Orenstein SR, Shalaby TM, Di Lorenzo C, et al. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1422-30. (Abstract)
34. Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, Rao MS, Hirano I. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 313-9. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
35. Steiner SJ, Kernek KM, Fitzgerald JF. Severity of basal cell hyperplasia differs in reflux versus eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 506-9. (Abstract)
36. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133: 1342-63. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
37. Gupte AR, Draganov PV. Eosinophilic esophagitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 17-24. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
38. Gupta SK. Noninvasive markers of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008; 18: 157-67. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
39. Winter HS, Madara JL, Stafford RJ, et al. Intraepithelial eosinophils: a new diagnostic criteria for reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1982; 83: 818-23.
40. Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Polen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 796-7. (Full Text) / (PDF)
41. Özkan T, Erdemir G. Besin alerjileri. *Güncel Pediatri* 2006; 3: 75-9. (Full Text) / (PDF)
42. Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FT, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology* 2002; 122: 1216-25. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
43. 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. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
44. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 165-73.
45. Netzer P, Gschossmann KM, Straumann A, et al. Corticosteroid-dependent eosinophilic esophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 865-9. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)