

Eozinofilne gastrointestinalne bolesti

*Eosinophilic Gastrointestinal Diseases***Mirjana Kalauz, Ivica Škrlec**

Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Klinika za unutarnje bolesti

KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

Sažetak Eozinofili su potentne stanice imunskog sustava koje znatno pridonose održavanju homeostaze intestinalne barijere. Brojna dosadašnja istraživanja pokazala su da imaju važnu ulogu u patogenezi nekih poremećaja probavnog trakta. Eozinofilne gastrointestinalne bolesti (EGIB) heterogena su skupina kliničkih poremećaja. Cilj je ovoga preglednog članka sažeti rezultate literature o patofiziološkoj ulozi eozinofila u zdravoj sluznici probavnog trakta i kod pojedinih gastrointestinalnih poremećaja te prikazati nove spoznaje vezane za pristup bolesnicima s ovim poremećajima.

Ključne riječi: eozinofili, eozinofilne gastrointestinalne bolesti, eozinofilni ezofagitis

Summary Eosinophils substantially contribute to homeostatic maintenance of intestinal barrier function against luminal bacteria. These cells are now recognized to have key functions in the pathogenesis of several gastrointestinal disorders. Eosinophilic gastrointestinal diseases are an increasingly common heterogeneous group of intestinal diseases. The purpose of this review is to summarize a growing literature defining the pathophysiological role of eosinophils in healthy intestine and in some gastrointestinal disorders, and present the latest knowledge about the care of patients with eosinophilic gastrointestinal diseases.

Key words: eosinophils, eosinophilic gastrointestinal diseases, eosinophilic oesophagitis

Prisutnost eozinofila u cirkulaciji i tkivu fiziološki je fenomen. Iako točna uloga eozinofila nije do kraja rasvijetljena, zna se da imaju ulogu u obrani organizma, ali i u brojnim patofiziološkim procesima. Ciljno mjesto migracije i naseļavanja eozinofila jest sluznica probavnog trakta, pri čemu treba naglasiti da u zdravoj sluznici jednjaka ne nalazimo eozinofile (1). Eozinofilne gastrointestinalne bolesti prepoznate su kao klinički relevantna skupina poremećaja koja je izazvala znatnu pozornost medicinske i znanstvene zajednice o čemu svjedoče brojne studije objavljene u proteklom desetljeću.

Fiziološka uloga eozinofila u sluznici probavnog trakta

Osnovna uloga gastrointestinalnoga prirodnog imunskog sustava jest održavanje homeostaze intestinalne barijere prema luminalnim bakterijama, a činjenice upućuju na to da eozinofili znatno pridonose ovom procesu (1). Za razliku od eozinofila u plazmi, oni smješteni u sluznici probavnog trakta, čak i kod potpuno zdrave sluznice, u aktiviranom su stanju i spremni za trenutačni odgovor na intraluminalne bakterije (2).

Fiziološka funkcija eozinofila ovisi o koordiniranoj interakciji s drugim stanicama imunskog sustava. Interakcija je s T-stanicama bidirekcijska, eozinofili imaju sposobnost prezentiranja antigena T-stanicama te stimuliranja i modeliranja T-stanične funkcije. Eozinofili su, osim toga, na različite načine u uskom kontaktu s enteričkim živčanim sustavom (djelovanje putem eozinofilno-mastocitne osi). Vežu se na živčane stanice na specifičan način, posredovan adhezijskim molekulama, što dovodi do remodeliranja živaca, promjene neurotransitorske aktivnosti i povećane transkripcije gena uključenih u neurotransitorski metabolizam (3).

Nekroza ili oštećenje crijevnih epitelnih stanica snažan je signal za eozinofilnu kemotaksiju i lučenje citokina, što dovodi do oporavka sluznice. Osnovni poticaj za regrutiranje eozinofila dolazi od citokina (IL-5, IL-3), ali je osnovni i najselektivniji kemoatraktant eotaksin (dokazano je da miševi koji nemaju eotaksina ili receptora za njega nemaju eozinofile u sluznici GIT-a). Eozinofili i sami luče različite upalne citokine i topljive medijatore među kojima je glavni bazični protein (MBP) te na taj način aktiviraju mastocite (3).

Primarne gastrointestinalne bolesti

Primarne gastrointestinalne bolesti definirane su kao stanja povezana s povišenim brojem eozinofila u sluznici probavnog trakta, pod uvjetom da ta eozinofilna infiltracija nije nastala kao rezultat nekoga drugog prepoznatljivog poremećaja (alergija na lijekove, infestacija parazitima, upalne bolesti crijeva, maligna bolest). Primarne EGIB obuhvaćaju eozinofilni ezofagitis (EoE), eozinofilni gastritis, eozinofilni gastroenteritis, eozinofilni enteritis i eozinofilni kolitis (tablica 1).

Tablica 1. Podjela eozinofilnih gastrointestinalnih bolesti

Eozinofilne gastrointestinalne bolesti	
Primarne EGIB	Sekundarne EGIB
Eozinofilni ezofagitis	GERB
Eozinofilni gastritis	Crijevne parazitoze
Eozinofilni enteritis	Upalne bolesti crijeva
Eozinofilni gastroenteritis	Funkcionalne crijevne bolesti
Eozinofilni kolitis	Alergija na hranu

Legenda: EGIB - eozinofilne gastrointestinalne bolesti; GERB - gastroezofagealna refluksna bolest

Eozinofilni ezofagitis

Eozinofilni ezofagitis najčešći je i najbolje razjašnjen eozinofilni poremećaj. EoE je prvi put opisan prije 30 godina u bolesnika s disfagijom i značajnom ezofagealnom infiltracijom eozinofilima (4). Unatrag 10-ak godina izazvao je znatnu pozornost medicinske i znanstvene zajednice, a zabilježen je porast incidencije i prevalencije bolesti (5). Prevalencija EoE varira, no može se reći da u općoj populaciji iznosi 0,2-4/1.000 asimptomatskih bolesnika, a u bolesnika koji dolaze na endoskopiju ona iznosi 5-6%. Smatra se da prevalencija u općoj populaciji iznosi 43 i 52/100.000 (5).

EoE je kronični upalni poremećaj definiran simptomima disfunkcije jednjaka, eozinofilnom infiltracijom sluznice jednjaka i bez znakova nekoga drugog potencijalnog uzroka eozinofilije.

Radi se o imunosno posredovanom poremećaju kod kojega hrana ili neki drugi alergeni dovode do imunosne reakcije posredovane Th2-stanicama. Ključni citokini kao što su IL-4, IL-5, IL-13 stimuliraju produkciju eotaksina-3 u sluznici jednjaka. Eotaksin-3 je snažan kemokin koji regrutira eozinofile u sluznici jednjaka. Aktivirani pak eozinofili luče proinflatorne i profibrotičke medijatore te uzrokuju lokalno tkivno oštećenje i privlače druge upalne stanice (mastocite i fibroblaste) pojačavajući upalni odgovor koji dovodi do remodeliranja jednjaka. Dokazana je i interakcija okolišnih faktora s genskom preosjetljivošću na miševima i kod bolesnika s EoE (2).

Prvi konsenzus o dijagnostici i terapiji eozinofilnog ezofagitisa objavljen je 2007. godine (6). Do tada je postojala značajna varijabilnost definiranja EoE u literaturi, a nakon

donošenja konsenzusa postignuta je bolja iako ne potpuna ujednačenost definiranja ovog poremećaja. Prema tom konsenzusu EoE je kliničkopatološko stanje, što znači da su za dijagnozu bolesti potrebni i klinički i histološki kriteriji. Tri su specifična kriterija bila potrebna za dijagnozu EoE:

1. simptomi disfunkcije jednjaka (disfagija, impakcija hrane, žgaravica, bol u prsima, regurgitacija),
2. najmanje 15 eozinofila/vvp (mikroskopsko vidno polje velikog povećanja) u barem jednom bioptatu sluznice,
3. isključenje gastroezofagealne refluksne bolesti kao uzroka ezofagealne eozinofilije bilo izostankom odgovora na terapiju visokim dozama IPP-a ili negativnim nalazom pH-metrije (6).

Prepoznat je kompleksan odnos između EoE, GERB-a i eozinofilije jednjaka. U nekih bolesnika istodobno nalazimo EoE i GERB, a opisuje se entitet ezofagealne eozinofilije koja odgovara na terapiju inhibitorima protonske pumpe (PPI-responsive esophageal eosinophilia, PPI-REE) (6).

Kako bi se sva ta saznanja uzela u obzir, 2011. godine donesen je novi konsenzus prema kojem je EoE kronični poremećaj jednjaka posredovan imuno/antigenom klinički karakteriziran simptomima disfunkcije jednjaka i histološki predominantno eozinofilnom upalnom infiltracijom (7). Kako bi se postavila dijagnoza EoE, potrebni su:

1. simptomi disfunkcije jednjaka,
2. maksimalni broj eozinofila > 15 eos/vvp, s nekoliko izuzetaka i
3. eozinofilija ograničena na jednjak uz isključenje drugih potencijalnih uzroka eozinofilne infiltracije jednjaka uključujući PPI-REE.

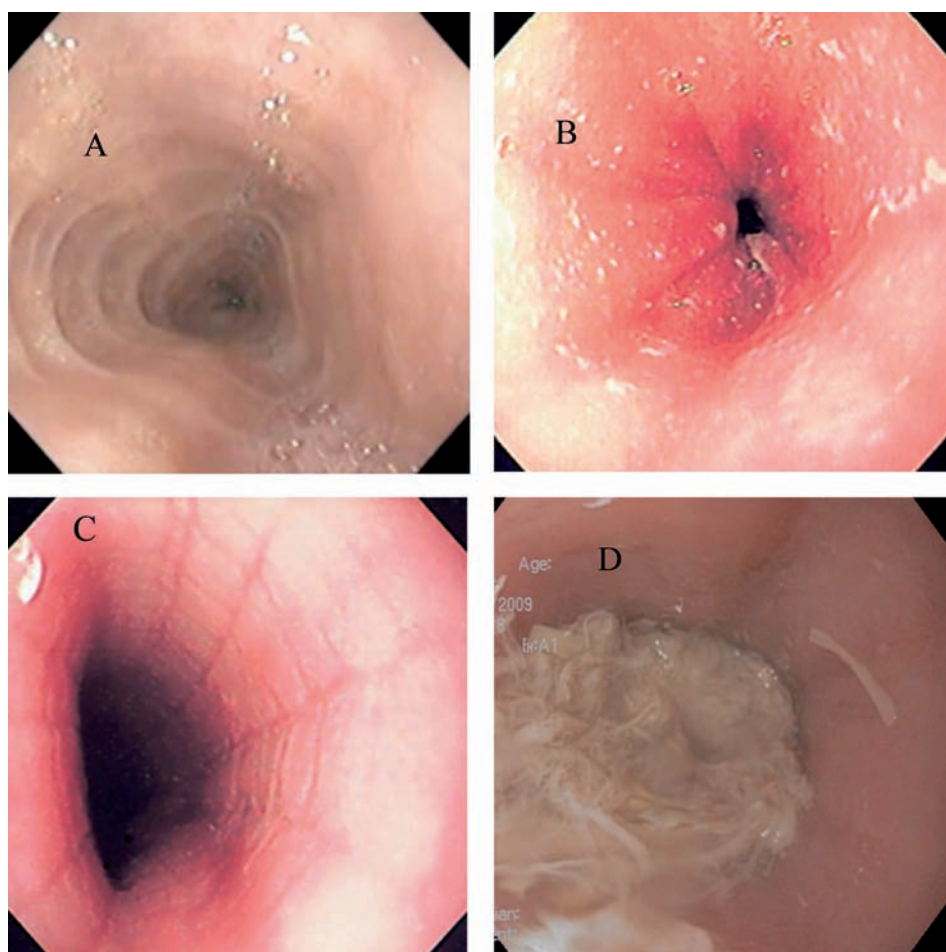
Nove smjernice ističu ograničenja vezana za isključivanje GERB-a u svim slučajevima, donose određenu fleksibilnost u histološkoj interpretaciji i prepoznaju PPI-REE kao novi entitet.

Klinički simptomi

Iako su prema smjernicama simptomi disfunkcije jednjaka nužni za postavljanje dijagnoze, EoE se može prezentirati nizom simptoma (bol u epigastriju, žgaravica). Disfagija se javlja u 25-100% bolesnika (8, 9). Gotovo polovina bolesnika s akutnom impakcijom hrane ima EoE (10). U djece se javljaju nespecifični simptomi kao odbijanje/intolerancija hrane, povraćanje/regurgitacija hrane i zastoj u rastu. Treba naglasiti da 1/3 bolesnika nema simptome (10).

Endoskopski nalaz

Postoji više endoskopskih znakova bolesti, ali nijedan nije strogo specifičan. Takvi endoskopski znakovi mogu se javiti zasebno ili u kombinaciji: linearno nabiranje sluznice, vertikalne linije, koncentrični prstenovi sluznice, sužen lumen jednjaka, bijeli plakovi ili eksudat po sluznici (diferencijalnodijagnostički razlikovati od soora jednjaka), stanje na sluznica koja je sklona rascjepima pri prolazu endoskopa (*crepe-paper mucosa*) (slika 1). U 7-10% slučajeva en-



Slika 1. Endoskopski nalaz jednjaka u bolesnika s eozinofilnim ezofagitisom: A. koncentrični prsteni; B. točkasti bijeli eksudat sluznice; C. linearno nabiranje sluznice; D. impaktirana brana u jednjaku

Endoskopski nalaz jednjaka može biti neupadljiv (11). Preporučuje se uzeti biopsije sluznice jednjaka u svih bolesnika sa sumnjom na EoE bez obzira na endoskopski izgled sluznice. S druge strane, s obzirom na mrljastu raspodjelu eozinofila po sluznici jednjaka te da se u distalnom dijelu jednjaka pod utjecajem refluksa kiseline može naći eozinofilna infiltracija, potrebno je uzeti najmanje 2-4 biopsije iz distalnog dijela jednjaka te 2-4 biopsije iz proksimalnog dijela jednjaka (7). Na taj se način povećava vjerojatnost točne dijagnoze bolesti, no prospektivne studije koje uspoređuju različite biopsijske protokole za dijagnozu EoE još nisu provedene.

Histološke značajke

Više od 15 eo/vvp u biopatu sluznice jednjaka upućuje na dijagnozu EoE. Pridruženi histološki pokazatelji jesu eozinofilna degranulacija s ekstracelularnim depozitima proteina iz eozinofilnih granula, eozinofilni mikroapscesi (definirani kao nakupine >4 eozinofila), hiperplazija bazalne membrane, spongioza i fibroza lamine proprije. Međutim treba naglasiti da je histološki nalaz uvijek potrebno staviti u kontekst kliničke slike i endoskopskog nalaza (7, 12).

Dijagnostičke teškoće

Histološki nalaz ezofagealne eozinofilije ne znači nužno dijagnozu ezofagealnog ezofagitisa. U obzir dolaze i druga stanja povezana s eozinofilijom kao što su eozinofilni gastroenteritis, GERB, PPI-REE, hipereozinofilni sindrom, infekcije, ahalazija, preosjetljivost na lijekove, Crohnova bolest, kolagenoze i neka druga stanja. Većina ovih stanja rijetko se javlja pa diferencijalnu dijagnozu najčešće vežemo za GERB i PPI-REE. Godine 2006. objavljena je klinička serija o troje djece s disfagijom, impakcijom hrane i sumnjom na EoE. U sva tri bolesnika nađena je ezofagealna eozinofilija uz kompletan klinički odgovor na terapiju inhibitorima protonske pumpe (13). Ova mala studija potakla je na razmišljanje radi li se o GERB-u ili o EoE-fenotipu koji odgovara na terapiju IPP-om. Intrigantni preliminarni podaci govore o protuupalnom učinku IPP-a neovisnom o anti-sekretornom djelovanju IPP-a (14). Prepoznavanje ovog fenomena i PPI-REE-entiteta upućuje na to da je za postavljanje dijagnoze EoE potrebno provesti empirijsku terapiju IPP-om, ne kako bi se isključio GERB nego evaluirao klinički odgovor na IPP u bolesnika s ezofagealnom eozinofilijom (7). Iako su potrebni bolja definicija i razumijevanje ove podgrupe bolesnika, danas je prihvaćeno da je kao preduvjet za postavljanje dijagnoze EoE potrebno isključi-

ti PPI-REE. Kako bi se prevladale teškoće vezane za dijagnostičke dileme, u tijeku su ispitivanja vezana za metode koje mogu unaprijediti dijagnostički pristup u ovih bolesnika. Iako se radi o metodama koje još nisu validirane, zbog rezultata koji ohrabruju mogle bi imati važnu ulogu u dijagnostici eozinofilnog ezofagitisa. Ove metode uključuju kliničke sustave procjene aktivnosti bolesti, napredne endoskopske metode prikaza, metode funkcionalnoga luminalnog prikaza jednjaka, biomarkere bioptata sluznice jednjaka, serumske biomarkere i genetičko testiranje (15-20).

Liječenje eozinofilnog ezofagitisa

U idealnim uvjetima cilj liječenja EoE bio bi povlačenje svih simptoma i potpuni histološki odgovor, no znamo da u praksi to nije uvijek tako. Stoga smatramo da je barem djelomični klinički odgovor uz smanjenje infiltracije eozinofilima i minimalne nuspojave primijenjene terapije razuman cilj liječenja. Podaci temeljeni na studijama provedenim u prethodnom desetljeću čvrsto podupiru tri pristupa liječenju EoE: medikamentna terapija, dijeta i endoskopska dilatacija.

Topički primijenjeni steroidi osnovica su terapije EoE. Radi se o inhalacijskim preparatima namijenjenim za primjenu u bolesnika s astmom. Kod bolesnika s EoE potrebno ih je progutati, a ne inhalirati. Do sada je provedeno 9 randomiziranih studija koje ispituju primjenu topičkih steroida za EoE, uključujući one koje uspoređuju flutikazon i placebo (21), flutikazon i prednizon (22), flutikazon i esomeprazol (23), budezonid i placebo (24) i dvije forme budezonida (25). Topički se steroidi dobro toleriraju, no još nemamo studije o potencijalnim dugotrajnim učincima steroida. Nakon prekida terapije topičkim steroidima u većine bolesnika dolazi do ponovne pojave simptoma (26) te se postavlja pitanje terapije održavanja u ovih bolesnika. Sistemski kortikosteroidi primjenjuju se kao druga linija terapije, u bolesnika s teškim i refraktornim simptomima (7).

Općenito postoje tri pristupa dijetoterapiji u bolesnika s EoE:

1. elementarna dijeta čija je primjena nepraktična, skupa i remeti kvalitetu života,
2. empirijska dijeta s eliminacijom šest sastojaka hrane (jaja, mlijeko, žitarice, soja, orašasto voće i morski plodovi) uvedena je radi postizanja bolje suradljivosti (*compliance*),
3. ciljana dijeta kod koje su eliminirani sastojci u prehrani za koje je alergijskim testiranjem dokazana nepodnošljivost (7).

Endoskopska dilatacija jednjaka sigurna je i učinkovita metoda liječenja u bolesnika sa strikturom ili jednjakom sužena lumena te ovaj pristup terapiji podupiru i sadašnje smjernice (7). Dilatacija se preporučuje u slučajevima neuspjeha medikamentne i dijetne terapije s obzirom na ipak prisutan rizik komplikacija (27). Predloženi dijagnostički i terapijski algoritam EoE prikazan je na slici 2 (28).

Ostale primarne ezofagealne gastrointestinalne bolesti

Manje se zna o ostalim entitetima iz ove skupine poremećaja. Ne postoji jasan konsenzus o tome koji je točan broj eozinofila potreban za dijagnozu ostalih primarnih EGIB s obzirom na to da se eozinofili nalaze i u zdravoj sluznici probavne cijevi (osim u jednjaku). Eozinofilni gastroenteritis i eozinofilni kolitis heterogena su skupina poremećaja koji se dijelom preklapaju u pojavnosti, kliničkoj prezentaciji te varijabilnom infiltracijom crijevne stijenke s obzirom na segment probavne cijevi koji zahvaća i ekstenziju infiltracije crijevne stijenke (sluznični, mišićni i serozni podtip) (29). Klinički gledano, većina bolesnika prezentira se bolima u abdomenu, a ascites i visok broj perifernih eozinofila nalaze se kod oblika bolesti koji zahvaća serozu.

Hipereozinofilni sindrom

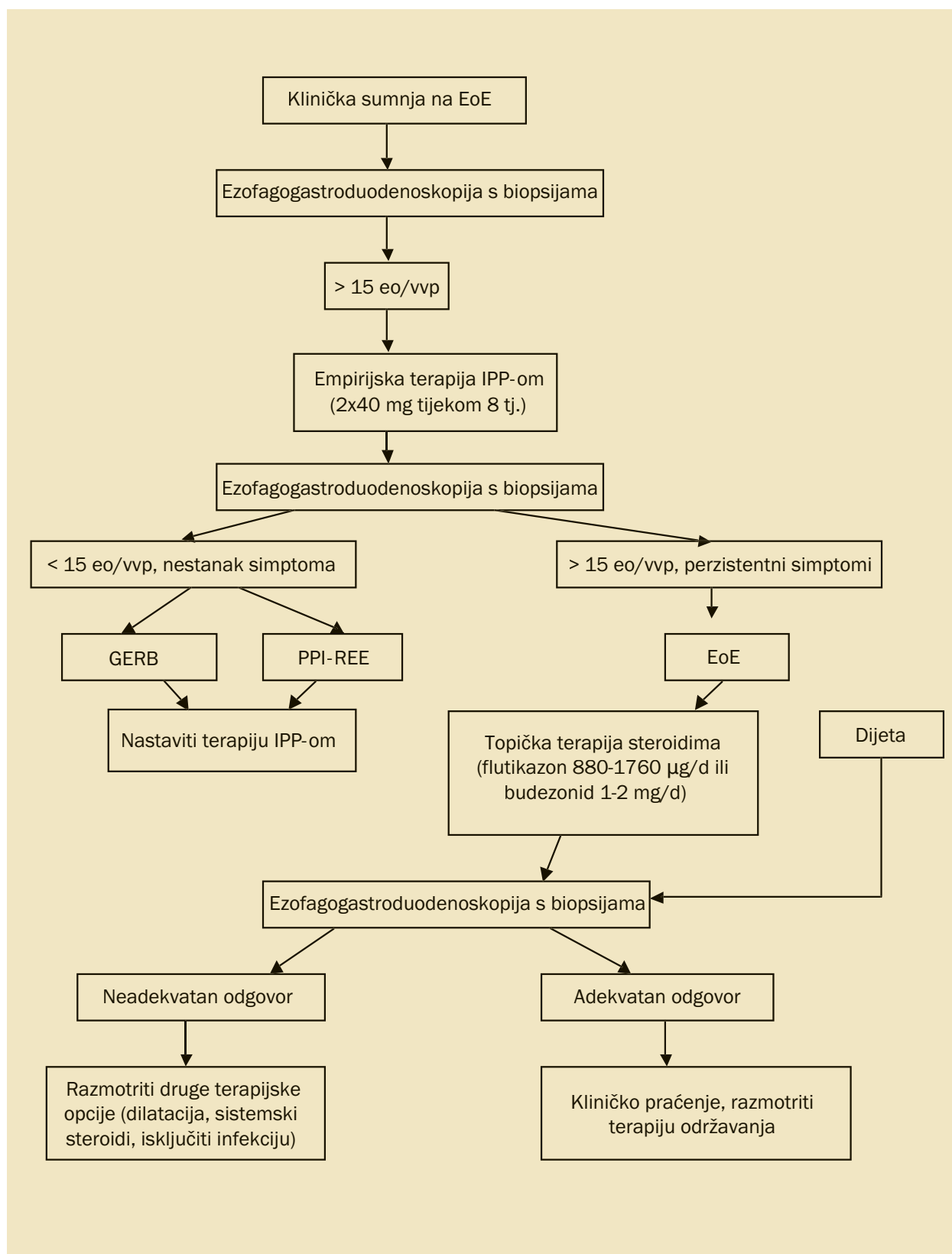
Hipereozinofilni sindrom (HES) čini heterogena skupina poremećaja karakterizirana povišenim brojem cirkulirajućih eozinofila koji infiltriraju tkivo, što dovodi do organske disfunkcije pa uz gastrointestinalne simptome i eozinofilnu infiltraciju stijenke probavne cijevi postoji eozinofilna infiltracija drugih organa kao što su srce, koža i živčani sustav. Neki su podtipovi HES-a mijeloproliferacija, dok etiologija ostalih podtipova ostaje nedovoljno definirana (30).

Sekundarne eozinofilne gastrointestinalne bolesti

Termin sekundarne eozinofilne gastrointestinalne bolesti uveden je za lakše razlikovanje primarnih EGIB od drugih uzroka gastrointestinalnih eozinofilija, uključujući parazitarne infestacije, GERB, upalne bolesti crijeva i maligne bolesti.

Blago povišeni eozinofili u sluznici jednjaka bolesnika s GERB-om normalan su odgovor sluznice jednjaka na tkivno oštećenje zbog refluksa kiseline (31). Ipak, broj eozinofila kod GERB-a manji je od broja koji se nalazi kod eozinofilnog ezofagitisa (32). Tkivna infiltracija eozinofilima može se naći kod alergijskih reakcija na hranu, bilo da se radi o alergijama ovisnim ili neovisnim o IgE (2). Eozinofili su važne efektorske stanice u obrani domaćina protiv helminta. Isto tako eozinofili posjeduju snažne antibakterijske karakteristike, što je vrlo važno za održavanje epitelne homeostaze (2). No treba reći da eozinofilna infiltracija nije izražena kod bakterijskih, virusnih i gljivičnih infekcija (2).

Broj eozinofila u lamini propriji značajno je povišen u bolesnika s upalnim bolestima crijeva. Iako njihova uloga nije sasvim razjašnjena, pretpostavlja se upalna, regulatorna uloga i uloga u tkivnoj reparaciji (31). Prema studiji na 113 bioptata rektalne sluznice u bolesnika s ulceroznim kolitisom zaključeno je da je povišen broj eozinofila u sluznici povezan s povoljnijim kliničkim tijekom bolesti i odgovorom na medikamentnu terapiju. S druge strane eozinofili i



Slika 2. Predloženi dijagnostički i terapijski algoritam eozinofilnog ezofagitisa

Legenda: EoE – eozinofilni ezofagitis, GERB – gastroezofagealna refluksna bolest, PPI-REE – proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia, VVP - vidno polje velikog povećanja

mastociti utječu na fibrogenezu reguliranjem funkcije intestinalnih fibroblasta, što može doprinosti stvaranju striktura kod *Crohnove* bolesti (33).

Najviše zanimanja izazvao je koncept suptilnih upalnih promjena koje posreduju kod funkcionalnih gastrointestinalnih simptoma, za koje se primarno smatra da su poremećaji visceralne osjetljivosti i motiliteta. Pri tome centralnu ulogu ima eozinofilno-mastocitna os. Studije su pokazale da je u bolesnika s IBS-om povećan broj degranuliranih mastocita i T-stanica u blizini samog mienteričkog plexusa sluznice probavnog trakta.

Aktivirani mastociti luče histamin i serotonin, što zajedno s degranulacijskim faktorima iz eozinofila dovodi do neuralne aktivacije. Eozinofili se, osim toga, vežu na živčane stanice na specifičan način, što dovodi do remodeliranja, promjene neurotransmitske aktivnosti i povećane transkripcije gena uključenih u metabolizam neurotransmitora. Sve to dovodi i do kliničkih manifestacija poput boli u abdomenu, napuhnutosi i sl. (2).

Funkcionalna dispepsija pogađa oko 20% zapadne populacije. Studija na više od 1.000 ispitanika u Švedskoj poka-

zala je povećan broj eozinofila u sluznici u usporedbi s kontrolnom skupinom. Ovi eozinofili bili su degranulirani, što je znak njihove aktivacije. Slično je primijećeno i u djece s dispepsijom. Lijekovi koji antagoniziraju eozinofilno-mastocitnu os djeluju terapijski u ove populacije. Slično se pokazalo i kod funkcionalne intestinalne opstrukcije.

Zaključci

Eozinofili su važne efektorske stanice prirodnog imunološkog sustava probavnog trakta. Normalno se nalaze u zdravoj sluznici gdje pridonose održavanju funkcije intestinalne epitelne barijere i obrani od luminalnih bakterija i helminta. Eozinofili su danas prepoznati kao efektorske stanice koje znatno pridonose različitoj gastrointestinalnoj patologiji. Buduća će ispitivanja dodatno rasvijetliti ulogu eozinofila u patogenezi primarnih EGLB, funkcionalnih bolesti probavnog trakta i alergijskim stanjima. Izazovna je mogućnost da ove efektorske stanice mogu biti terapijski cilj u liječenju ovih poremećaja.

Literatura

1. YOUSEFI S i sur. Catapult-like release of mitochondrial DA by eosinophils contributes to antibacterial defense. *Nat Med* 2008;14:949-53.
2. STRAUMANN A i sur. Cytokine expression in healthy and uninfamed mucosa; probing the role of eosinophils in the digestive tract. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:720-6.
3. POWELL N, WALKER MM, TALLEY J. Gastrointestinal eosinophils in health, disease and functional disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:146-56.
4. BLANCHARD C, WANG N. & ROTHENBERG ME. Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics, and therapy. *J Allergy Clin. Immunol* 2006;118, 1054-9.
5. SEALOCK RJ, RENDON G, EI-SERAG HB. Systematic review: the epidemiology of eosinophilic oesophagitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:712-9.
6. FURUTA GT, LIACOURAS CA, COLLINS MH i sur. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133:1342-63.
7. LIACOURAS CA, FURUTA GT, HIRANO I i sur. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:3-20.e6.
8. LIACOURAS CA, SPERGER JM, RUCHELLI E i sur. Eosinophilic esophagitis: a 10- year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1198-206.
9. DELLON ES, GIBBS WB, FRITCHIE KJ i sur. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1305-13.
10. DESAI TK, STECEVIC V, CHANG CH, GOLDSTEIN NS, BADIADEGAN K, FURUTA GT. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc* 2005;61:795-801.
11. DELLON ES, ADEROU A, WOOSLEY JT, SANDLER RS, SHAHEEN NJ. Variability in diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: A systematic review. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2300-13.
12. COLLINS MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:59-71; viii-ix.
13. NGO P, FURUTA GT, ANTONIOLI DA, FOX VL. Eosinophils in the esophagus-peptic or allergic eosinophilic esophagitis? Case series of three patients with esophageal eosinophilia. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1666-70.
14. MOLINA-INFANTE J, FERRANDO-LAMANA L, RIPOLL C i sur. Esophageal Eosinophilic Infiltration Responds to Proton Pump Inhibition in Most Adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:110-7.
15. DELLON ES, GIBBS WB, FRITCHIE KJ i sur. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1305-13.

16. PEERY AF, CAO H, DOMINIK R, SHAHEEN NJ, DELLON ES. Variable reliability of endoscopic findings with white-light and narrow-band imaging for patients with suspected eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:475-80.
17. KWIA TEK MA, HIRANO I, KAHRILAS PJ, ROTHE J, LUGER D, PANDOLFINO JE. Mechanical properties of the esophagus in eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2011;140:82-90.
18. PROTHEROE C, WOODRUFF SA, De PETRIS G i sur. A novel histologic scoring system to evaluate mucosal biopsies from patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:749-55 e11.
19. GUPTA SK, FITZGERALD JF, KONDRATYUK T, HOGEN ESCH H. Cytokine expression in normal and inflamed esophageal mucosa: a study into the pathogenesis of allergic eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:22-6.
20. BLANCHARD C, MINGLER MK, VICARIO M i sur. IL-13 involvement in eosinophilic esophagitis: transcriptome analysis and reversibility with glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1292-300.
21. KONIKOFF MR, NOEL RJ, BLANCHARD C i sur. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2006;131:1381-91.
22. SCHAEFER ET, FITZGERALD JF, MOLLESTON JP i sur. 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.
23. PETERSON KA, THOMAS KL, HILDEN K, EMERSON LL, WILLS JC, FANG JC. Comparison of esomeprazole to aerosolized, swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2010;55:1313-9.
24. GUPTA SK, COLLINS MH, LEWIS JD, FARBER RH. Efficacy and Safety of Oral Budesonide Suspension (OBS) in Pediatric Subjects With Eosinophilic Esophagitis (EoE): Results From the Double-Blind, Placebo-Controlled PEER Study. *Gastroenterology* 2011;140 (Suppl 1):S179.
25. DELLON ES, SHEIKH A, SPECK O i sur. Viscous Topical is More Effective than Nebulized Steroid Therapy for Patients with Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2012;143:321-4.
26. HELOU EF, SIMONSON J, ARORA AS. 3-Yr-Follow-Up of Topical Corticosteroid Treatment for Eosinophilic Esophagitis in Adults. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2184-93.
27. COHEN MS, KAUFMAN AB, PALAZZO JP, NEVIN D, DIMARINO AJ, Jr., COHEN S. An audit of endoscopic complications in adult eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1149-53.
28. DELLON ES. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10 (10):1503-11.
29. TALLEY NJ, SHORTER RG, PHILLIPS SF & ZINSMEISTER AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut* 31, 54-58. (1990).
30. WELLER PF & BUBLEY GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994; 83: 2759-79.
31. SEEFELD U, KREJS GJ, SIEBENMANN RE & BLUM AL. Esophageal histology in gastroesophageal reflux. Morphometric findings in suction biopsies. *Am. J. Dig. Dis* 1977.22,956-64.
32. PARFITT JR, GREGOR JC, SUSKIN NG, JAWA HA & DRIMAN DK. Eosinophilic esophagitis in adults: distinguishing features from gastroesophageal reflux disease: a study of 41 patients. *Mod. Pathol.* 2006;19:90-96.
33. AL HADDAD S & RIDDELL RH. The role of eosinophils in inflammatory bowel disease. *Gut* 54, 1674-1675 (2005). Heatley, R. v. & James, P. D. Eosinophils in the rectal mucosa, a simple method for predicting the outcome of ulcerative proctocolitis. *Gut* 1978;20:787-91.

Adresa za dopisivanje/Corresponding Address:

Dr. sc. Mirjana Kalauz, dr. med.
 Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju
 Klinika za unutarnje bolesti
 KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
 10000 Zagreb, Kišpatičeva 12
 e-mail: mirjana.kalauz@zg.t-com.hr

Primljeno/Received:

30. 11. 2012.
 November 30, 2012

Prihvaćeno/Accepted:

3. 12. 2012.
 December 3, 2012

Preuzmite kontrolu uz Zipantolu®



...i slatko će biti slade!

Napomena: Upućujemo zdravstvene radnike na zadnji cjelokupni sažetak opisa svojstava lijeka te uputu o lijeku koji su dostupni na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (www.almp.hr) Klasa i datum rješenja: UP/I-530-09/09-02/451 od 19.07.2010. Način izdavanja: na recept, u ljekarni. SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE. Pliva Hrvatska d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Hrvatska; Tel: + 385 1 37 20 000, Fax: + 385 1 37 24 962; www.pliva.hr, www.plivamed.net 03-13-ZIP-01-NO/40-13/03-14

Zipantola®

PLIVA