

Eozinofilik gastrointestinal hastalıklar

Eosinophilic gastrointestinal diseases

Özgür KARTAL¹, Ahmet Zafer ÇALIŞKANER¹, Osman ŞENER¹

¹ Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Division of Allergic Diseases, Faculty of Medicine, Gulhane Military Medicine Academy, Ankara, Turkey

ÖZET

Eozinofilik gastrointestinal hastalıklar, eozinofilik özefajit, gastrit, enterit ve kolitten oluşan bir hastalıklar topluluğudur. Bu grupta yer alan hastalıkların en belirgin ortak özellikleri; gastrointestinal kanalda, uygunsuz şekilde eozinofilik birikimin olmasıdır. Eozinofilik gastrointestinal hastalıklarda tanısal incelemeler, gastrointestinal sistemde anormal eozinofilik infiltrasyonu ortaya koymaya yöneliktir. Tanıyı doğrulayabilmek için de, diğer gastrointestinal eozinofili nedenleri dışlanmalıdır. Bu derlemede eozinofilik gastrointestinal klinik bulguları ile tanı ve tedavi özellikleri birlikte sunulmuştur.

(*Asthma Allergy Immunol 2010;8:139-149*)

Anahtar kelimeler: Eozinofil, gastrointestinal, inflamasyon

ABSTRACT

Eosinophilic gastrointestinal diseases represent a group of diseases that includes eosinophilic esophagitis, gastritis, enteritis, and colitis. This group of diseases are characterized by an inappropriate accumulation of eosinophils within the gastrointestinal tract. Diagnostic examinations of eosinophilic gastrointestinal diseases is intended to demonstrate of abnormal eosinophilic infiltration in gastrointestinal system. To make certain the diagnosis, other potential causes of gastrointestinal eosinophilia as listed above must be excluded. In this review, diagnostic and treatment features with clinical symptoms of eosinophilic gastrointestinal diseases, is presented.

(*Asthma Allergy Immunol 2010;8:139-149*)

Key words: Eosinophil, gastrointestinal, inflammation

Geliş Tarihi: 09/07/2010 • Kabul Ediliş Tarihi: 15/09/2010

Received: 09/07/2010 • Accepted: 15/09/2010

GİRİŞ

1846; Wharton Jones ilk kez eritrositler ile granüllü hücrelerin ayrımını yaptı.

1856; William Henry Perkins ilk sentetik anilin boyasını buldu ve eosin olarak adlandırdı.

1879; Paul Ehrlich anilin ile boyanan farklı bir hücreyi, EOZİNOFİLLERİ tanımladı...

Eozinofiller, hem doğal hem de adaptif immünitede rolü olan, inflamatuvar yanıtları başlatan ve devamlılığını sağlayan “çok fonksiyonlu” lökositlerdir. Uterusun gebeliğe hazırlanması, postnatal meme bezlerinin gelişimi, timosit apoptozisi gibi homeostatik; antijen sunumu, T hücre proliferasyon, aktivasyon ve polarizasyonu ve mast hücre fonksiyonları gibi immün re-

gülayon fonksiyonlarının yanında; parazitik infeksiyonlar, viral infeksiyonlar, astım, allerjik hastalıklar ve maligniteler gibi hastalık durumlarında da önemli rol oynayan hücrelerdir.

Eozinofilik gastrointestinal hastalıklar (EGİH), gastrointestinal dokularda eozinofil infiltrasyonu ve buna bağlı semptomlar ile seyreden ve parazit infeksiyonu, vaskülit ya da malignite gibi ikincil eozinofili nedenlerinin bulunmadığı bir grup inflamatuvar hastalıktır^[1]. Genetik yatkınlık, çevresel etkenler, allerjenler, gastrointestinal immünolojik bariyerin bozulması, oral tolerans yetersizliği, Th2 lenfosit bas-
kın immünolojik yanıt gibi birçok faktörün rol alabildiği karmaşık bir fizyopatoloji ile ortaya çıkarlar.

EOZİNOFİL LÖKOSİTLER

Eozinofil Büyümesi ve Gelişimi

Eozinofiller kemik iliğinde, GATA-1, GATA-2, IL-3, IL-5 ve GM-CSF gibi faktörlerinin kontrolünde ortalama sekiz gün içinde olgunlaşırlar^[2]. IL-5 eozinofil serisi için spesifiktir ve eozinofillerin üretimi ve kemik iliğinden salınımlarından sorumludur^[2]. Eozinofiller kemik iliğinden periferik kan dolaşımına 8-12 saat içinde taşınırlar ve sonra da ortalama bir hafta kadar kaldıkları dokulara hareket ederler. Bu dokulardan birisi de gastrointestinal sistem (GİS)'dir^[3].

Gastrointestinal Sistemde Eozinofiller

GİS eozinofillerin fizyolojik olarak bulunduğu dokulardan birisidir. Özefagus hariç, GİS epitelinin lamina propriasında yerleşim gösterirler. Özefagusta ise inflamatuvar durumların haricinde eozinofiller bulunmaz^[4].

Çalışma sonuçları gastrointestinal kanalda eozinofil birikiminin düzenlenmesinde eotaksin-1'in anahtar rolü olduğu yönündedir^[5]. "Eotaksin-1 yoksun" farelerde, gastrointestinal kanalda eozinofil trafiğindeki düzensizlik ve oral antijenlere bağlı gastrointestinal patolojinin olmaması bu görüşü desteklemektedir^[6]. Genetik çalışmalarda insan genomunda eozinofillere özgül kemoatraktan aktivite gösteren iki kemokin daha saptanmış, bu kemokinler eotaksin 2 ve eotaksin 3 olarak adlandırılmıştır^[7,8].

Eotaksin 1 ve eotaksin 2, gastrointestinal kanal ve timus gibi çeşitli doku ve organlardan da yüksek seviyelerde eksprese edilmektedir^[9,10]. Hayvan çalışmaları ince bağırsağa eozinofil göçünün kontrolünde bu kemokinlerin ekspresyonunun önemli olduğunu ortaya koymaktadır^[9,5].

GİS'de yerleşik eozinofillerin parazit infeksiyonlarıyla mücadele görevinin yanı sıra, EGİH patogenezinde de önemli rol oynadığı gösterilmiştir. EGİH olgularında, antijen ile karşılaşma sonrasında eozinofil sentezinde artış ve inflamasyon alanına yoğun bir eozinofil göçü olduğu gösterilmiştir^[11]. Normalde GİS mukozasının lamina propriada tabakasında yerleşen eozinofillerin, EGİH'de Peyer plakları ve intraepitelyal alanda da infiltrasyonu gözlenmektedir^[9].

GENEL OLARAK EOZİNOFİLİK GASTROİNTESTİNAL HASTALIKLAR

EGİH'yi başlıklar halinde incelemeyen önce, bu hastalıklara ait bazı genel özellikleri şöyle özetleyebiliriz:

Bu hastalarda, halsizlik, karın ağrısı, kusma, ishal, disfaji, gastrik dismotilite, makrositik anemi, hipoproteinemi, büyüme-gelişme yetersizliği gibi pek çok klinik sorunlar ayrı ayrı ya da bir arada bulunabilir^[12]. Bu tür semptomları ve özellikle pozitif aile öyküsü ve periferik kan eozinofil yüksekliği olan hastalar EGİH açısından dikkatli şekilde incelenmelidir.

EGİH'ye özel semptomatoloji ya da özel tanı kriterleri yoktur. Hatta ilginç olarak çoğu kez periferik kanda eozinofil sayıları normal sınırlarda bulunmaktadır. Ayrıca kollojen vasküler hastalıklar, ilaç hipersensitivitesi, malignite ve infeksiyonlar gibi durumlarla da karışabilmektedir.

EGİH görülme sıklığı bakımından yaş ve cinsiyet belirleyici bir faktör değildir ancak erkeklerde daha fazla görülmektedir^[12]. Bildirilmiş olan EGİH olgularının çoğu beyaz ırka ait olsa da, görülme sıklığı bakımından ırksal bir farklılık yoktur^[13].

EGİH hastalarının yaklaşık %10'unda, EGİH açısından pozitif aile öyküsü vardır^[12]. Bu nedenle, EGİH tanısı konan hastaların aile üyelerinde gastrointestinal sistem semptomları ve diğer EGİH ilişkili semptomlar sorgulanmalıdır. Ayrıca yine ailede malignite, immünyetmezlik ve diğer eozinofilik hastalıkların varlığı da araştırılmalıdır. Ailedeki çocuklar beslenme ilişkili büyüme gelişme geriliği açısından değerlendirilmelidir.

Hastanın ilk değerlendirilmesinde, standart olan kapsamlı fizik muayene ve anamnezi takiben, intestinal parazitler için dışkı numuneleri, kolonoskopi ile intestinal aspirat örnekleri veya spesifik kan antikor düzeyleri ölçülmelidir. Kesin tanı şüphesiz biyopsi ile konacaktır. Endoskopik biyopsi örneklerinde eozinofil yoğunluğu (hatta mümkünse birim alanda sayıları), yerleşim yerleri ve inflamasyonun özellikleri önemlidir. Tutulum yama tarzı olduğundan biyopsi örneklerinin bağırsakta her segmentten alınması çok önemlidir. Ön tanı sahibi klinisyen, gerekirse endoskopi uygulamasını yapan ve mikroskopik değerlendirmeyi yapan hekimleri tanı açısından önemli olacak konularda uyarmalıdır:

- Eozinofil sayıları
- Eozinofillerin yerleşimi
- Ekstraselüler eozinofilik boyanma
- Patolojik anormallikler ile birliktelik (eozinofilik özefajitte epitelyal hiperplazi gibi)
- Diğer birincil hastalıkları düşündürecek patolojilerin yokluğu (nötrofili, vaskülit).

Bu kriterleri sağlayan ve ortalama dört yıldan daha uzun süreli semptomları olan hastalara EGİH olarak değerlendirilmelidir.

EGİH hastalarının %50-75'inde allerjik hastalık öyküsü vardır^[14]. Besin allerjenleri ile yapılan deri testlerinde yüksek oranda pozitiflik tespit edilir. Bununla birlikte besine bağlı anafilaksi genellikle gözlenmez^[15]. EGİH'ler, IgE aracılıklı besin allerjisi ve hücrel immünite aracılıklı hastalıklar (Çölyak hastalığı gibi) arasında bir özelliğe sahiptir^[15]. Tablo 1'de EGİH başlığı altında yer alan hastalıklar sıralanmıştır.

Tablo 1. Eozinofilik gastrointestinal hastalıkların sınıflandırması

1. Eozinofilik özefajit
2. Eozinofilik gastroenterit
Mukozal tutulum
Musküler tutulum
Serozal tutulum
3. Eozinofilik proktokolit

Daha önce de belirtildiği gibi, EGİH'de olguların yarısından fazlasında periferik kanda eozinofil sayısı normal sınırlardadır. Bu durum GİS'de birtakım spesifik mekanizmaların eozinofil seviyelerini ayarlama etkili olduğunu gösterir. Periferik kanda eozinofili olan EGİH hastaları bazen hipereozinofilik sendrom (HES) tanısı almaktadır. Bu duruma eozinofilik gastrit hastalarında rastlanmaktadır. HES periferik kanda eozinofili (1500 hücre/mL), hedef organ tutulumu varlığı ve eozinofili için bilinen bir neden olmaması ilk olarak 1968 yılında tanımlanmıştır^[16].

EOZİNOFİLİK ÖZEFAJİT

Patolojik durumlar haricinde özefagusta eozinofil bulunmaz^[17]. Eozinofilik özefajit ve eozinofilik gastrit, gastroözefajiyal reflü hastalığı tekrarlayan kusmalar, parazit ve fungus infeksiyonları gibi hastalıklarda özefagusta eozinofil infiltrasyonu gözlenir^[17].

Epidemiyoloji

Eozinofilik özefajit en sık görülen EGİH alt grubudur. Son 10 yıl içinde bildirilen olgu sayısında artış olmuştur^[18]. Bu artışın spesifik biyolojik etkenlere mi, yoksa başka nedenlere mi bağlı olduğu konusu net değildir.

Bir çalışmada 0-19 yaş arası çocuklarda eozinofilik özefajit insidansının 1-4.3/10.000 olarak bulunmuştur^[19]. Erişkinlerde ise herhangi bir nedenle endoskopi yapılan hastalardan alınan özefagus biyopsileri incelendiğinde eozinofilik özefajit sıklığının %4.8 olduğu tespit edilmiştir^[20].

Etyoloji

Eozinofilik özefajit etyolojisi kesin olarak aydınlatılamamıştır. Besin allerjenlerine bağlı olarak, IgE aracılıklı olmayan hücrel tip immün yanıtın baskın rolü olduğu öne sürülmektedir^[21]. Besin antijenlerinden kaçınma sonucu eozinofilik özefajit tablosunda gerileme olması bu görüşü destekler niteliktedir^[22].

Polen ve aspergillus antijenlerine duyarlanma sonucu eozinofilik özefajit gelişiminin gösterildiği çalışmalar da vardır. Bu çalışmalara ait sonuçlar; eozinofilik özefajit etyolojisinde aeroallerjenlerin de etkili olabileceğini düşündürmektedir^[11,23].

Patogenez

Özefagusta gözlenen eozinofilik inflamasyon, akciğer hava yollarındakine benzer ya da ilişkili olduğu sanılmaktadır. Semptomlar mevsimsel değişiklikler gösterebilir. Hastaların özefajiyal mukozal örneklerinde eozinofillere ek olarak, T lenfosit ve mast hücrelerinde de artış olması, Th2 kaynaklı kronik eozinofilik inflamasyonu akla getirmektedir^[24].

Eotaksin eozinofilik özefajit patogenezinde önemli bir yere sahiptir. Eotaksin-3 eksik farelerde, eozinofilik özefajitin ortaya çıkmadığı, ayrıca topikal kortikosteroidlerle tedavi edilen eozinofilik özefajit hastalarında klinik iyileşmenin eotaksin-3 seviyelerinde azalma ile birlikte olduğu gösterilmiştir^[25].

Eozinofiller, özefagusta lokal inflamasyona neden olur^[25]. İntraepitelyal eozinofillerin neden olduğu bu sürecin devamında, özefajiyal lümen çapında daralma olmaksızın disfaji tablosu gelişebilir^[26]. Eozinofilik özefajit patogenezinde rolü olabileceği öne sürülen diğer bir hücre grubu da bazofillerdir^[27]. Ayrıca, özefajiyal epitel hücrelerinin de antijen sunucu özellik kazandıkları ve eozinofilik özefajit patogenezinde rol oynadıkları düşünülmektedir^[28].

Eozinofilik özefajitte histopatolojik incelemede, özefagusta eozinofil sayılarında artışın yanında, eozinofilik mikroapseler, bazal tabaka hiperplazisi, lamina propria da fibrozis ve inflamasyon da izlenir^[29].

Klinik Bulgular ve Tanı

Tedaviye dirençli gastroözefajiyal reflü hastalığı ve disfaji yakınmaları olan genç erkeklerde, atopi öyküsü de varsa ayırıcı tanıda eozinofilik özefajit düşünülmelidir. Eozinofilik özefajit kliniğinde disfajiye ek olarak, bulantı kusma, epigastrik ağrı ya da göğüs ağrısı yakınmaları da olabilir^[30]. Hastalar bazen de hematemez ve özefajiyal dismotilite gibi klinik bulgular ile hekime başvurabilirler.

Eozinofilik özefajit, çocuk hastalarda bulantı, kusma, regürjitasyon, epigastrik ağrı ve büyüme gelişme geriliği gibi yakınmalarla kendini gösterebilir^[31].

Allerji testleri: Eozinofilik özefajit düşünülen hastalarda immünoloji ve allerji hastalıkları uzmanı görüşüne başvurulmalıdır. İnhalen allerjenlere karşı duyarlılık deri prick testinde ortaya konabilir. Spesifik IgE varlığının araştırılması için serum RAST yöntemi düşük duyarlılığı nedeniyle tanıya çok katkıda bulunmaz. Ayrıca, hastaların çoğunda IgE düzeyleri normal sınırlardadır.

Eozinofilik özefajit hastalarında besinlerle yapılan deri prick testinde sıklıkla süt, yumurta ve soya pozitif olarak bulunur. Besin allerjenlerinin yol açtığı reaksiyonun IgE ya da non-IgE aracılıklı olup olmadığının ayırımı için de, deri prick testi ile birlikte atopi yama testi de kullanılabilir. Bu testlerin sonucunda saptanan besinlerin diyetten çıkarılarak eliminasyon uygulanan 146 eozinofilik özefajit hastasında, özefajiyal eozinofilide %67, histolojik bulgularda ise %82 oranında gerileme sağlanmıştır^[21].

Besin allerjenleri sıklıkla, IgE aracılıklı olmayan mekanizmalar ile hastalığa yol açtıkları için, atopi yama testi bu hastaların tanısında önemli yere sahiptir. Bununla birlikte bu yöntemin uygulanmasında, allerjenlerin hazırlanmasında ve testin sonuçlarının yorumlanmasında hala bir standart olmaması bu yöntemin tanıdaki etkinliğinin önünde ciddi bir sorun olmaktadır^[32].

Periferik kanda eozinofil sayımı ile eozinofil kaynaklı eotaksin-3, nörotoksin incelemeleri

nin birlikte kullanımları, tanıda kullanılan diğer noninvasiv yöntemler arasındadır. Ancak bu yöntemlerin eozinofilik özefajit tanısına olan katkıları sınırlıdır.

Endoskopik bulgular: Eozinofilik özefajit hastalarının yaklaşık %70 kadarında endoskopide görsel bazı bulgular elde edilebilir. Konstriktif ring formasyonu (trakealizasyon), longitudinal çizgilenme, mukozal yüzey alanında küçük beyaz papüllerden oluşan yama tarzı lezyonlar, eozinofilik özefajiti akla getirmelidir^[30].

Endoskopik incelemede özefagus mukozasının, minör travmalar ile zedelenecek kadar hassas olması ya da özefajiyal darlık alanlarının dilatasyonunda perforasyon ve şiddetli ağrı yakınmasının gelişmesi eozinofilik özefajit lehine bulgulardır^[33].

Özefajiyal tutulum yama tarzında olduğu için biyopsiler, orta ve distal özefagustan üçer adet alınmalıdır^[34,35]. Özefagus dışında, gastrik antrum ve duodenum bölgelerinden de tanıyı kesinleştirmek için doku örnekleri alınmalıdır. Eozinofilik özefajit hastalarının %30 kadarında endoskopik inceleme görsel olarak normal bulunabilir. Bu nedenle alınacak biyopsiler ve yerleri çok önemlidir^[32].

Eozinofilik özefajit tanısında, endoskopik incelemeye alternatif olabilecek nitelikte başka bir görüntüleme yöntemi yoktur. Yirmi dört saatlik ambulator Ph ölçümleri, manometri yöntemleri, eozinofilik özefajit için özgül olmayan diğer tanı yöntemleri arasındadır.

Eozinofilik Özefajit ve Gastroözefajiyal Reflü Hastalığı

Eozinofilik özefajit ile gastroözefajiyal reflü hastalığı ayırımında eozinofillerin sayı ve lokalizasyonları önemlidir. Her bir "büyük büyültme alanında" (hpf) özefajiyal eozinofil sayısı ≥ 7 adet ise gastroözefajiyal reflü hastalığı, 7-20 adet ise gastroözefajiyal reflü hastalığı ve besin allerjisi, > 20 adet ise eozinofilik özefajit ile uyumludur^[17]. Eozinofilik özefajitte eozinofiller proksimal ve distal özefagusta yerleşim gösterirken, gastroözefajiyal reflü hastalığında ise distal alanda yoğunlaşmaktadır^[1].

Eozinofilik özefajitin özefajiyal dismotilite ile birlikteliği söz konusudur ancak bu motor bozukluğun nedeni belirsizdir. Eozinofil aktivasyon ve degranülasyonu bu soruna neden olabileceği öne sürülmüştür^[36].

Endoskopik inceleme ile eozinofilik özefajit ve gastroözefajiyal reflü hastalığı ayırımının yapılamadığı durumlarda, altı-sekiz haftalık proton pompa inhibitörleri ile tedavisinin uygulanması ve bu süre sonunda endoskopinin tekrarlanması genellikle önerilen bir yaklaşımdır. Bu tedavi ile klinik ve endoskopik bulgularda gerilemenin olması gastroözefajiyal reflü hastalığı lehine yorumlanır^[37].

Eozinofilik Özefajit Tedavisi

Eozinofilik özefajitte optimal bir tedavi yöntemi henüz tanımlanmamıştır. Eozinofilik özefajit tedavisi hakkında bilinenler genellikle klinik deneyimler, hasta serileri ve küçük ölçekli kontrollü çalışmalardan ibarettir^[38].

Atopik eozinofilik özefajitli hastalarda spesifik besin antijenleri ve aeroallerjenlerden kaçınma öncelikli olarak yapılacak işlemidir. Elemental diyet (belirlenmiş formül diyet) sonrasında primer eozinofilik özefajitli hastaların semptomlarında iyileşme ve özefajiyal biyopsi örneklerinde eozinofil sayısında azalma olduğu gösterilmiştir^[22].

Sistemik ya da topikal steroid tedavilerinin oldukça tatmin edici sonuçları vardır^[39,40]. Yan etkileri nedeniyle sistemik kortikosteroidler sadece akut dönemde tedavide yer alırken, eozinofilik özefajit hastalarının uzun dönemdeki tedavisinde genellikle topikal kortikosteroidler kullanılır. Topikal kortikosteroid tedavisi, ölçülü doz inhaler cihazı kullanılarak yapılır. Çocuklarda günde iki ya da dört kez 440-880 µg, erişkin hastalarda 880-1760 µg dozlarında altı-sekiz hafta süresince uygulanması yaygın olarak tercih edilen bir tedavi yöntemidir^[41]. İnhaler kortikosteroidler ağız içine uygulandıktan sonra, ağız su ile çalkalanarak suyun yutulması şeklinde uygulanır. Ayrıca, bu uygulamadan sonra 30 dakika kadar herhangi bir katı ya da sıvı alınmaması hastaya söylenir.

Antihistaminler, nedokromil sodyum ve montelukast eozinofilik özefajit tedavisinde denenmiş fakat başarılı olmamış tedavi seçenekleri olarak literatürde yer almaktadır^[42-44].

Bu hastaların patogenezinde önemli yeri olan IL-5, yeni tedavi arayışlarının da hedefini oluşturmuştur. Omalizumab ve mepolizumab, eozinofilik özefajit tedavisinde denenmiştir ancak etkin ve güvenli olduklarına yönelik yeterli kanıtlar henüz yoktur^[45,46].

Hastanın uzun dönemdeki izlemindeki temel hedef, histolojik iyileşmenin eşlik ettiği semptomatik rahatlamanın sağlanmasıdır. Bunun sağlamada kortikosteroid tedavisi ve diyet kısıtlamasının yeri önemlidir.

Mide asidinin baskılanması da eozinofilik özefajit tedavisinde önemlidir. Bu nedenle eozinofilik özefajit hastalarında, proton pompa inhibitörlerinin uzun süreli kullanımları gerekmektedir. İlacın uzun süreli kullanımına bağlı gelişebilecek yan etkiler ve hastanın klinik durumu göz önünde bulundurularak tedavi süresine karar verilmelidir.

EOZİNOFİLİK GASTROENTERİT

Özefagusun aksine, mide ve bağırsakta normal koşullarda da eozinofil bulunmaktadır. Bu nedenle eozinofilik gastroenterit, gastrointestinal kanalın eozinofiller ile "patolojik" infiltrasyonu olarak tanımlanmaktadır. Hastanın yakınmalarının, histopatolojik bulgular ile desteklenmesi eozinofilik gastroenterit tanısını akla getirir.

Eozinofilik gastroenterit terimi ilk kez 1937 yılında Kaijser tarafından kullanılmıştır^[32]. 1970 yılında da Klein ve arkadaşları, "eozinofiliye neden olabilecek parazitoz, vaskülit, kanser gibi nedenler olmadan, periferik eozinofili ve gastrointestinal kanalın eozinofilik infiltrasyonu" şeklinde ayrıntılı bir tanımlama yapmış ve tutulan bağırsak katmanlarına göre de histolojik sınıflaması yapmıştır^[32]. Bu sınıflamaya göre eozinofilik gastroenterit mukozal, musküler ve serozal olarak üç gruba ayrılmıştır. Alt gruplar içerisinde de en sık olarak mukozal infiltrasyona rastlandığı belirtilmiştir.

Midede eozinofil infiltrasyonu genellikle bakteriyel ya da parazitik infeksiyonlarda gözlenir (*Helicobacter pylori* infeksiyonu gibi). Ayrıca allerjik vaskülit, skleroderma, ilaç reaksiyonları, irritabl bağırsak hastalığı, HES ve periarteritis gibi hastalıklarda da eozinofilik gastroenterit tablosu görülebilmektedir^[1].

Eozinofilik gastroenteritin gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte, çocuklarda 7/100.000 gibi bir oranla, inflamatuvar bağırsak hastalığını takip ettiği bildirilmiştir^[47].

Etyoloji

Eozinofilik gastroenterit etyolojisi kesin olarak ortaya konamamıştır. Bununla beraber, IgE veya non-IgE aracılı mekanizmalarla ortaya çıktığı bilinmektedir^[48]. Eozinofilik gastroenterit hastalarında, besin allerjisi ya da polen allerjileri de görülebildiğinden IgE aracılı mekanizmaları akla getirmektedir^[32].

IgE aracılı olmayan immün mekanizmaların eozinofil trafiğinde rolü olduğu bilinmektedir^[49]. Eozinofilik gastroenteritli hastalardaki bir çalışmada T hücrelerden IL-4 ve IL-5 salınımında artış olduğu gösterilmiştir^[50].

Eozinofilik gastroenteritte IL-3, IL-5 ve GM-CSF seviyeleri yüksektir^[51]. Dokuya yerleşen eozinofiller, ürettikleri IL-3, IL-5 ve diğer mediyatörler ile inflamatuvar hücreleri infiltrasyon alanına toplarlar^[52]. Bu şekilde karma tip bir immün yanıt olması, hastalığın tanı ve tedavisinde önem kazanmaktadır.

Patogenez

Eozinofilik gastroenterit patogenezini ayrıntıları ile ortaya konamamıştır. Hastaların yaklaşık yarısında astım, ekzema, rinit, besin allerjisinin olması ve bazı hastalardaki yüksek serum IgE seviyeleri allerjik bir durumun varlığını düşündürmektedir^[53,54].

Eotaksin, eozinofil katyonik protein ve eozinofil majör "basic" protein, eozinofilik gastroenterit patogenezinde olduğu gibi eozinofilik gastroenteritte de mide ve bağırsak duvarındaki inflamatuvar süreçte rol almaktadır^[51].

Klinik Bulgular ve Tanı

Eozinofilik gastroenterit hemen tüm yaş gruplarında görülebilir. 20-50 yaşları arasında insidansı en yüksek seviyelerdedir (tüm olgularının yaklaşık %75'i) [55]. Eozinofilik proktit ve besin proteinlerine bağlı gelişen eozinofilik enterokolit gibi bazı özel durumlar ise özellikle çocukluk çağında görülmektedir[12].

Eozinofilik gastrit ve gastroenterit tanısında, GIS kanal duvarlarında eozinofil artışı, intestinal kript ve gastrik bezlerde eozinofil infiltrasyonunun varlığı yol gösterici bulgulardır. Hastada besin allerjisinin olması ve periferik eozinofili tanı için gerekli değildir.

Hastalığın belirti ve bulgularını, eozinofilik inflamasyondan etkilenen doku katman ve infiltrasyonun derecesi belirler.

Mukozal tutulum: Eozinofiller daha çok mukozal katmandadır. Bu hastalarda klinik olarak genellikle halsizlik, yorgunluk, erken doyma hissi, kilo kaybı, bulantı ve kusma, mide motilite bozuklukları, kolik tarzı karın ağrısı, malabsorpsiyon, ishal, demir eksikliği anemisi, dışkıda gizli kan ve protein kaybettirici enteropati gibi çok sayıda farklı belirti ve bulgu olabilir[56,57].

Mukozal tutulum gösteren olgularda periferik kanda eozinofil sayıları da değişkendir. Eozinofil sayıları normal sınırlarda olabilir. Olguların %5-35'inde periferik eozinofil sayısı 2000/mm³ seviyelerindedir[54].

Alınan biyopsilerde, her büyük büyültme alanında (hpf) 20-25 adet eozinofil olması tanı koydurucudur[54]. Hastaların yaklaşık olarak %80'inde endoskopide, nodüler veya polipoid gastrik mukoza, eritem veya erozyon gibi mukozal tutulum için anlamlı bulgular vardır[54]. Yama tarzı tutulum olduğundan, mide ve ince bağırsaktan her alandan en az dört-beş adet biyopsi örneği alınmalıdır. Tutulumun bu özelliğinden dolayı, güçlü klinik bulguların varlığına rağmen normal histopatolojik sonuçların olması ön tanıyı dışlamaya yeterli değildir.

Musküler tutulum: Gastrointestinal kanalın, musküler tabakasının eozinofilik infiltrasyonu ile bağırsaklarda incelmeye ve sertleşmeye meydana gelir. Sonuç olarak gelişen bağırsak tıkanması, bulantı, kusma, abdominal distansiyon şeklinde klinik bulgularla kendini gösterir. Ayrıca bazı hastalarda, kolik tarzı karın ağrıları ve mide boşalmasında gecikme ile ilişkili semptomlar da gözlenebilir[55].

Tutulum bölgesine göre değişmekle birlikte, hastalarda, gastrik perforasyon, bağırsak perforasyonu (genellikle ince bağırsakta) veya tıkanması gibi durumlar söz konusu olabilir[55,57].

Musküler tutulum alt grubunda besin intoleransı veya atopi varlığına sık rastlanmaz[54]. Periferik eozinofil sayıları da genellikle 1000 hücre/mm³ seviyelerindedir[54].

Tanı genellikle intestinal tıkanma sonucu yapılan bağırsak rezeksiyonu sonrasında histopatolojik olarak konur[57]. Bazen de akut dönemde yapılan baryumlu incelemelerde gastrointestinal kanalda düzensiz yapıda bir daralma gösterilebilir [57]. Bu bulgular bağırsak lenfoması gibi maligniteler ile karışabilir.

Mukozal tutulumun olmamasından dolayı endoskopik incelemelerin tanısal değeri yoktur. Bu nedenle hastalarda, tanıyı doğrulamak için laparoskopik olarak tüm bağırsak katmanlarını içeren biyopsi yapılmalıdır.

Eozinofilik gastroenteritin musküler alt grubu infantlarda hipertrofik pilor stenozu ile karışabilir[57]. Hipereozinofilisi olan hastalarda cerrahi tedaviden önce eozinofilik gastroenterit tanısı mutlaka dışlanmalıdır.

Serozal tutulum: Serozal tutulum, genellikle abdominal distansiyon ve eozinofil içeren asit veya eozinofilik plevral efüzyon, bazen de bağırsak perforasyonu tablosu ile ortaya çıkar[32]. Bu grup hastalarda, allerjik hastalık öyküsü olabilir ve periferik eozinofil sayıları 8000 hücre/mm³'ün üzerinde bulunabilir[54].

Eozinofilik gastroenterit hastalarında, eğer birden fazla katman tutulumu varsa yukarıda belirtilen tüm belirti ve bulgular bir arada gelişir.

Tedavi

Şüphelenilen besinlerin dışlandığı eliminasyon diyetinden fayda görmeyen ve periferik eozinofili tablosu devam eden hastalarda, 20-40 mg/gün dozunda prednizon tedavisi uygulanabilir^[58]. İki haftalık tedavi çoğu hasta için yeterlidir, ancak bazı olgularda semptomlar aylarca devam edebilmektedir^[58].

Hastaların bir kısmında tam tedavi (kür) sağlanırken, bazı hastalarda steroid dozlarının azaltılması halinde yakınmalar tekrar etmektedir^[58]. Bir grup hastada ise, ilk atak sonrasında aylar veya yıllar içerisinde yakınmalar tekrar edebilir. Bu olgularda kısa süreli prednizon tedavisi kullanılabilir^[58].

Sistemik steroidlerin olası yan etkilerinden kaçınmak için enterik kaplı olmayan budesonid gibi oral steroidler, ince bağırsak ve gastrik antrium tutulumlu hastalarda kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır^[59].

Eozinofilik gastroenteritin tedavi seçenekleri arasında kromolin sodyum, ketotifen, montelukast, suplatast tosilat (Th2 sitokine inhibitörü) gibi çeşitli ilaçlar da bulunmaktadır^[57]. Bunlara ek olarak eozinofilik gastroenteritli hastalarda omalizumab tedavisi de denenmiştir. Tedavi dönemi sonrasında, hastaların periferik ve doku eozinofil sayılarında azalma olmakla birlikte, klinik bulgularında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir^[45].

Daha önce de belirtildiği gibi, eozinofilik gastroenteritte, eozinofilik özefajitin aksine periferik eozinofili ve yükselmiş IgE seviyeleri sadece hastaların bir kısmında saptanabilir^[32]. Allerji tanısına yönelik testler, tanıya çok fazla katkıları olmasa da, yapılmalıdır. İnce bağırsakta epitel hasarlanmasını ve malabsorpsiyonu dolaylı olarak gösteren D-ksiloz absorpsiyon testi ile laktöz hidrojen nefes testi gibi incelemeler de yapılmalıdır. İnflamatuvar bağırsak hastalığına yönelik serolojik incelemelerin de yapılması gerektiği akılda tutulmalıdır.

EOZİNOFİLİK PROKTOKOLİT

Adölesan ve yenidoğanlarda görülen bir hastalık olan eozinofilik proktokolit, "allerjik prok-

tokolit" veya "süt protein proktokoliti" olarak da adlandırılır^[60]. Eozinofilik proktokolit, yenidoğanlarda en sık rektal kanamaya neden olan klinik tablodur^[60].

İshal, rektal kanama ve artmış mukus üretimi gibi semptomlar, eozinofilik proktokolit için tipiktir^[60]. Rektal kanama, başlangıçta dışkı üzerinde noktasal lekelenmeler ile başlayabilir. Anal fissür ile karışabilen bu durum zamanla daha da şiddetlenir.

Hastalarda, atopik dermatit ve reaktif hava yolu hastalığı gibi durumlar da klinik tabloya eşlik edebilir.

Tanı klinik bulgular ile konur. Ancak diğer alt GİS kanaması nedenleri mutlaka dışlanmalıdır. Dışkı örneği eozinofil varlığı bakımından incelenmelidir, ancak dışkıda eozinofil tespit edilememesi tanıdan uzaklaştırmaz^[61]. Bununla birlikte kolonda çeşitli parazitlerin oluşturduğu infeksiyonlarda da dışkıda eozinofillerin olabileceği akılda tutulmalıdır.

Sigmoidoskopi tanı için mutlak gerekli olmamakla birlikte, kolit varlığının ortaya konması bakımından değerli bir tanı yöntemidir. Kolonda eritem ve ülserli alanlar görülebilir. Bazen lenfoid hiperplazi ya da tamamen normal sigmoidoskopik bulgular da olabilir^[62].

Histopatolojik incelemede, lamina propria, özellikle de kriptalarda eozinofil kümeleri dikkati çeker. Diğer EGİH'lerde olduğu gibi, eozinofilik proktokolitte de tutulum yama tarzında olduğundan, histolojik inceleme için alınacak biyopsi örneğinin farklı yerlerden ve birden fazla sayıda alınması gereklidir^[62].

Endoskopik incelemelerin yapılamadığı, rektal kanaması olan yenidoğanlarda, hidrolize proteinli mamaların kullanımı ile klinik tablonun düzelmesi ile de tanı konabilir. Hidrolize protein içeren mamaların kullanımı, süt ve soya gibi proteinlere duyarlı olan hastalarda özellikle gereklidir^[32]. Bu hastalarda, şüpheli besinlerin diyetten çıkarılması ile semptomlar kısa sürede geriler. Eğer dört-altı haftalık eliminasyon diyetine olumlu yanıt alınmazsa, başka bir antijene duyarlılık veya farklı bir rektal ka-

nama nedeni araştırılmalıdır. Anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda da, annenin diyetinden soya ve inek sütü içeren besinlerin çıkarılması ile yakınmalarda gerileme olmaktadır.

Hastalığın prognozu oldukça iyidir. Süt proteini gibi olası etkenin diyetten çıkarılması ile 72 saate kanlı dışkılama tablosu kaybolur [60]. Hastaların çoğunda üç yaşına kadar süt proteinine karşı toleransın geliştiği bilinmektedir[32]. Bununla birlikte, yenidoğan dönemi başlangıçlı olguların aksine, ileri yaşlarda ortaya çıkan eozinofilik proktokolit genellikle kronik ve tekrarlayıcı karakterdedir.

SONUÇ

Bazı hastalıklara, ancak akla getirilip doğru yöntemlerle araştırma yapıldığında tanı konabilmektedir. EGİH de bu gruptadır. Birçok hastalıkla karışabilen zengin klinik bulguların varlığı, klinisyenlerce yeterince tanınmaması ve bu nedenle ön tanılar arasına alınmaması gibi nedenlerle birçok olguya zamanında tanı konamamaktadır. Gastrointestinal sistem ilişkili belirti ve bulguları olan hastalarda, kişisel ya da ailesel atopi anamnezi, klinik bulguların gıdalarla ilişkisinin olması ya da tam kan tetkikinde eozinofil sayılarında yükseklik tespit edilmesi gibi durumlarda EGİH de mutlaka araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:11-28.
2. Hirasawa R, Shimizu R, Takahashi S, Osawa M, Takayanagi S, Kato Y, et al. Essential and instructive roles of GATA factors in eosinophil development. *J Exp Med* 2002;195:1379-86.
3. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998;338:1592-600.
4. Straumann A, Simon HU. The physiological and pathophysiological roles of eosinophils in the gastrointestinal tract. *Allergy* 2004;59:15-25.
5. Matthews AN, Friend DS, Zimmermann N, Sarafi MN, Luster AD, Pearlman E, et al. Eotaxin is required for the baseline level of tissue eosinophils. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:6273-8.
6. Hogan SP, Mishra A, Brandt EB, Royalty MP, Pope SM, Zimmermann N, et al. A pathological function for eotaxin and eosinophils in eosinophilic gastrointestinal inflammation. *Nat Immunol* 2001;2:353-60.
7. Forssmann U, Ugucioni M, Loetscher P, Dahinden CA, Langen H, Thelen M, et al. Eotaxin-2, a novel CC chemokine that is selective for the chemokine receptor CCR3, and acts like eotaxin on human eosinophil and basophil leukocytes. *J Exp Med* 1997;185:2171-6.
8. Kitaura M, Suzuki N, Imai T, Takagi S, Suzuki R, Nakajima T, et al. Molecular cloning of a novel human CC chemokine (Eotaxin-3) that is a functional ligand of CC chemokine receptor 3. *J Biol Chem* 1999;274:27975-80.
9. Mishra A, Hogan SP, Lee JJ, Foster PS, Rothenberg ME. Fundamental signals regulate eosinophil homing to the gastrointestinal tract. *J Clin Invest* 1999;103:1719-27.
10. Zimmermann N, Hogan SP, Mishra A, Brandt EB, Bodette TR, Pope SM, et al. Murine eotaxin-2: a constitutive eosinophil chemokine induced by allergen challenge and IL-4 overexpression. *J Immunol* 2000;165:5839-46.
11. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest* 2001;107:83-90.
12. Guajardo JR, Plotnick LM, Fende JM, Collins MH, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders: a world-wide-web based registry. *J Pediatr* 2002;141:576-81.
13. Kahn S, Orenstein SR. Eosinophilic gastroenteritis. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37:333-48.
14. Stone KD, Prussin C. Immunomodulatory therapy of eosinophil-associated gastrointestinal diseases. *Clinical and Experimental Allergy* 2008;38:1858-65.
15. Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:717-28.
16. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. The hypereosinophilic syndrome revisited. *Annu Rev Med* 2003;54:169-84.
17. Rothenberg ME, Mishra A, Collins MH, Putnam PE. Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:891-4.
18. Cherian S, Smith NM, Forbes DA. Rapidly increasing prevalence of eosinophilic oesophagitis in Western Australia. *Arch Dis Child* 2006;91:1000-4.
19. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004;351:940-1.
20. Ronkainen J, Talley NJ, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, et al. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population-based Kalixanda study. *Gut* 2007;56:615-20.
21. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to iden-

- tify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:363-8.
22. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995;109:1503-12.
 23. Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:796-7.
 24. Straumann A, Bauer M, Fischer 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.
 25. Lucendo AJ, De Rezende L, Comas C, Caballero T, Belón T. Treatment with topical steroids downregulates IL-5, eotaxin-1/CCL11, and eotaxin-3/CCL26 gene expression in eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2184-93.
 26. Awad ZT, Watson P, Smyrk TC, Filipi CJ. Dysphagia is associated with intraepithelial eosinophils (IEE) in esophageal biopsies. *Gastroenterology* 2000;118(Suppl 2):A243.
 27. Chehade M, Yershov O, Shreffler W, Chen W, Wanich N, Sampson HA. Basophils are present in the esophagus of children with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:S105.
 28. Justinich C, Pooni A, Mak N, Mulder D, Basta S. Esophageal epithelial cells as antigen-presenting cells? Implications for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(Suppl 1):S13.
 29. Chehade M, Sampson HA, Morotti RA, Magid MS. Esophageal subepithelial fibrosis in children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:319.
 30. Orenstein SR, Shalaby TM, Di Lorenzo C, Putnam PE, Sigurdsson L, Kocoshis SA. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1422-30.
 31. Liacouras CA. Failed Nissen fundoplication in two patients who had persistent vomiting and eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Surg* 1997;32:1504-6.
 32. Franciosi JP, Markowitz JE, Liacouras CA. Eosinophilic esophagitis, gastroenteritis and colitis. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA (eds). *Food Allergy Adverse Reactions to Foods and Food Additives*. 4th ed. Massachusetts: Blackwell, 2008:182-94.
 33. Kaplan M, Mutlu EA, Jakate S, Bruninga K, Losurdo J, Losurdo J, et al. Endoscopy in eosinophilic esophagitis: "feline" esophagus and perforation risk. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:433.
 34. Steiner SJ, Gupta SK, Croffie JM, Fitzgerald JF. Correlation between number of eosinophils and reflux index on same day esophageal biopsy and 24 hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 2004;99:801-5.
 35. Katzka DA. Eosinophilic esophagitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003;6:49-54.
 36. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993;38:109-16.
 37. Miller TP, Leung AKC. Eosinophilic gastrointestinal disorders. In: Chesterton CM (eds). *Food Allergies: New Research*. 1st ed. New York: Nova Science Publishers, Inc, 2008:173-87.
 38. Rothenberg ME. Biology and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2009;137:1238.
 39. 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.
 40. Faubion WA Jr, Perrault J, Burgart LJ, Zein NN, Clawson M, Freese DK. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:90-3.
 41. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133:1342-63.
 42. Losurdo J, Bruninga K, Dobozi B, Yong S, Keshavarzian A. Idiopathic eosinophilic esophagitis: A new cause of "feline" esophagus (abstract). *Gastroenterology* 1999;116:A239.
 43. Walsh SV, Antonioli DA, Goldman H, Fox VL, Bousvaros A, Leichtner AM, et al. Allergic esophagitis in children: a clinicopathological entity. *Am J Surg Pathol* 1999;23:390.
 44. Daikh BE, Ryan CK, Schwartz RH. Montelukast reduces peripheral blood eosinophilia but not tissue eosinophilia or symptoms in a patient with eosinophilic gastroenteritis and esophageal stricture. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:23.
 45. Foroughi S, Foster B, Kim N, Bernardino LB, Scott LM, Hamilton RG, et al. Anti-IgE treatment of eosinophil-associated gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:594-601.
 46. Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G, Bussmann C, et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut* 2010;59:21-30.
 47. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr* 2003;143:525-31.
 48. Spergel JM, Pawlowski NA. Food allergy. Mechanisms, diagnosis, and management in children. *Pediatr Clin North Am* 2002;49:73-96.

49. Kelso A. Cytokines: structure, function and synthesis. *Curr Opin Immunol* 1989;2:215-25.
50. Jaffe JS, James SP, Mullins GE, Braun-Elwert L, Lubensky I, Metcalfe DD. Evidence for an abnormal profile of interleukin-4 (IL-4), IL-5, and gamma-interferon (gamma-IFN) in peripheral blood T cells from patients with allergic eosinophilic gastroenteritis. *J Clin Immunol* 1994;14:299-309.
51. Desreumaux P, Bloget F, Seguy D, Capron M, Cortot A, Colombel JF, et al. Interleukin 3, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interleukin 5 in eosinophilic gastroenteritis. *Gastroenterology* 1996;110:768-74.
52. Takafuji S, Bischoff SC, De Weck AL, Dahinden CA. IL-3 and IL-5 prime normal human eosinophils to produce leukotriene C4 in response to soluble agonists. *J Immunol* 1991;147:3855-61.
53. Yun MY, Cho YU, Park IS, Choi SK, Kim SJ, Shin SH, et al. Eosinophilic gastroenteritis presenting as small bowel obstruction: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2007;13:1758-60.
54. 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* 1990;31:54-8.
55. Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, Jeffries GH. Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine (Baltimore)* 1970;49:299-319.
56. Kahn S, Orenstein SR. Eosinophilic gastroenteritis: epidemiology, diagnosis and management. *Paediatr Drugs* 2002;4:563-70.
57. Khan S. Eosinophilic gastroenteritis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:177-98.
58. Lee CM, Changchien CS, Chen PC, Lin DY, Sheen IS, Wang CS, et al. Eosinophilic gastroenteritis: 10 years experience. *Am J Gastroenterol* 1993;88:70-4.
59. Tan AC, Kruimel JW, Naber TH. Eosinophilic gastroenteritis treated with non-enteric-coated budesonide tablets. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:425.
60. Hill SM, Milla PJ. Colitis caused by food allergy in infants. *Arch Dis Child* 1990;65:132-3.
61. Hirano K, Shimojo N, Katsuki T, Ishikawa N, Kohno Y, Niimi H. Eosinophils in stool smear in normal and milk-allergic infants. *Arerugi* 1997;46:594-601.
62. Anveden-Hertzberg L, Finkel Y, Sandstedt B, Karpe B. Proctocolitis in exclusively breast-fed infants. *Eur J Pediatr* 1996;155:464-7.