

מחלות אאוזינופיליות של דרכי עיכול - לצלול אל מעבר לקצה הקרחון

תקציר

מחלות אאוזינופיליות של דרכי עיכול (Eosinophilic Gastrointestinal Diseases – EGID) הן אוסף מחלות דלקתיות כרוניות של דרכי העיכול, המאופיינות בהסננה של אאוזינופילים בשכבותיהן השונות. מחלות אלו יכולות לפגוע בכל איבר בצינור העיכול, החל מהושט ועד למעי הגס.

החלוקה של המחלות לתתי קבוצות נעשית בהתאם לאזור האנטומי המעורב בדלקת: ושט – Eosinophilic Esophagitis (EoE); קיבה – Eosinophilic Gastritis (EoG); מעי דק – Eosinophilic Enteritis (EoN); וכרכשת (מעי גס) – Eosinophilic Colitis (EoC).

הפתוגנזה של המחלות אינה מובנת במלואה, אך ככל הנראה היא מורכבת מאינטראקציה בין גורמים תורשתיים וסביבתיים. מבחינה קלינית, המטופלים מציגים מגוון תסמינים לא ספציפיים, דבר אשר יכול לעכב את האבחנה. ההסתמנות הקלינית נקבעת לרוב לפי האזור האנטומי המעורב בדלקת. הטיפולים הקיימים כוללים חוסמי תעלות מימן (Proton Pump Inhibitors – PPI), סטרואידים מקומיים ומערכתיים כגון בודיזון, טיפולים ביולוגיים, וטיפול בברות (בעיקר דיאטה/משטר תזונתי). עם זאת, בהיעדר המלצות ברורות או אלגוריתם טיפולי, הטיפול נקבע בהתאם לחומרת המחלה, לתסמינים, למיקום המחלה במערכת העיכול ולניסיון הקיים במרכז המטפל. מומלצת גישה רב-תחומית הכוללת רופא, אימונולוג ודיאטן.

ג'ואד הנד^{1,2}
גורן קולודני³
אליאס טובי²
זהבה ודס²
טובה ריינס¹
אמיר מרעי⁴

¹ מכון גסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד, בית חולים בני ציון, חיפה, הפקולטה לרפואה ע"ש ברוך רפפורט, הטכניון, חיפה
² היחידה לפרוטאומיקה, בית חולים בני ציון בשיתוף עם המרכז לחקר הסרטן בפקולטה לרפואה ע"ש ברוך רפפורט, הטכניון, חיפה
³ מכון פתולוגיה, בית חולים בני ציון, חיפה, הפקולטה לרפואה ע"ש ברוך רפפורט, הטכניון, חיפה
⁴ מכון גסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד, בית חולים המשפחה הקדושה, נצרת, הפקולטה לרפואה על שם עזריאלי, אוניברסיטת בר אילן, רמת גן

מילות מפתח: דלקת; אאוזינופילים; ביופסיה; אלרגיה; רירית.

Keywords: Inflammation; Eosinophil; Biopsy; Allergy; Mucosa.

הקדמה

Eosinophilic Gastritis (EoG) – מעי דק – Eosinophilic Enteritis (EoN); הכרכשת (מעי גס) – Eosinophilic Colitis (EoC). אם יש מעורבות של יותר מאיבר אחד במחלה, ננקטת אבחנה הכוללת של כל האיברים המעורבים, במקום הביטוי הלא ספציפי גסטרואנטרטיס אאוזינופילי (Eosinophilic Gastroenteritis) שהיה בשימוש קודם.

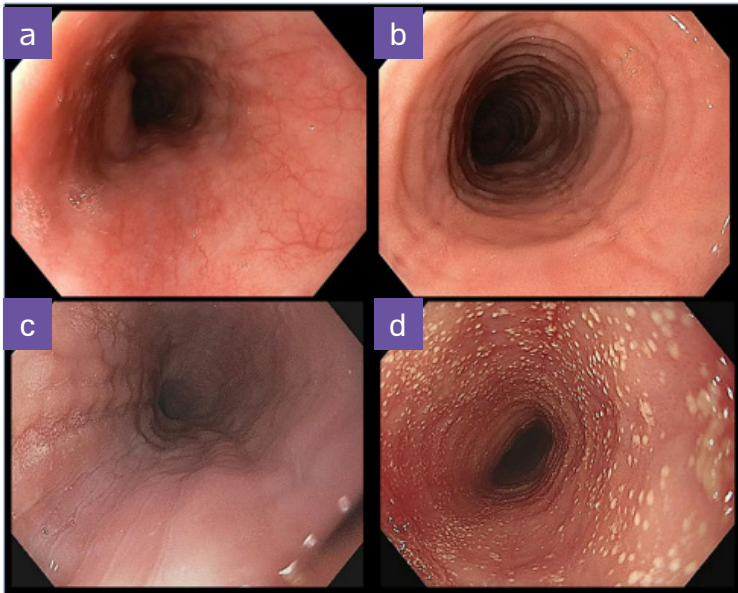
מחלות אאוזינופיליות של דרכי עיכול (Eosinophilic Gastrointestinal Diseases, EGID) הן אוסף של מחלות דלקתיות כרוניות של דרכי העיכול המאופיינות בהסננה של אאוזינופילים בשכבותיהן השונות, כאשר תסמיניהן משתנים בהתאם למיקום האנטומי של המחלה בצינור העיכול – החל מהושט ועד למעי הגס – והן מהוות חלק מהמצעד האטופי [1].

אפידמיולוגיה

מבין המחלות, EoE היא הנפוצה והמאובחנת ביותר, עם שיעור הימצאות של 1/2000 [3]. דפוס הופעת המחלה הוא דו-שלבי, עם הסתמנות ראשונה בילדות ולאחר מכן בעשור השלישי והרביעי לחיים, בגיל ממוצע של 38 שנים. לעומתה, EoG/EoN הן נדירות יותר באופן משמעותי, בשיעור מוערך של 2-5/100,000 [4]. לבסוף, EoC היא

נומנקלטורה

לאחרונה, פאנל עולמי שכלל מומחים בגסטרואנטרולוגיה ואימונולוגיה פרסם חלוקה ל-4 תתי-קבוצות בהתאם למיקום האנטומי שבו מתבטאת המחלה [2]: Eosinophilic Esophagitis (EoE) – ושט – 1. ו Eosinophilic Gastritis (EoG) – קיבה – 2.



תמונה 1: ממצאים אנדוסקופיים טיפוסיים ב-EoE. בצקת עשויה לעיתים קרובות להיות עדינה וחלקית כמו ב-(a) אשר מודגמים בה כלי דם תת-רירתיים שנראים מימין (ללא בצקת) אך לא בחלק השמאלי (יש בצקת). טבעות ותלמים יותר בולטים ומתוארים בתמונה (b), ואילו ב-(c) התלמים חמורים יותר עם מעט תפליטים לבנים אשר נוטים לעתים קרובות להיות ממוקמים בתוך או בסמוך לתלמים. תפליטים לבנים ממושגים ונרחבים המכסים כמעט את כל פני הוושט מוצגים ב-(d).

בתוך תאי אפיתל קשקש של הוושט [19]. קריטריונים משניים כוללים שגשוג משמעותית של השכבה הבאזלית של אפיתל הקשקשי של הוושט, מעל 30% מעובי השכבה של האפיתל הקשקשי נראה באזלי, קבוצות דחוסות של אאוזינופילים שיוצרות מיקרואבצסים באפיתל

■ **מחלות אאוזינופיליות של דרכי עיכול הן אוסף מחלות דלקתיות המאופיינות בהסנת אאוזינופילים ברקמות המערכת, וחלה עלייה משמעותית הן בגילוי והן בשכיחות שלהן בשנים האחרונות.**

■ **למרות זאת, המחלות הללו עדיין נמצאות בתת אבחון, מצב המוביל במקרים רבים לאיחור בטיפול, בין היתר בשל חוסר מודעות לקיומן בקרב הצוות הרפואי המטפל.**

■ **הטיפול נמצא עדיין בשלבי מחקר ואין קווים מנחים ברורים. ניהול החולה נקבע בהתאם לחומרת המחלה, תסמינים, מיקום המחלה במערכת העיכול והניסיון הקיים במרכז המטפל.**

הוושט הקשקשי, דה-גרנולציה של אאוזינופילים, ריכוז אאוזינופילים על פני השטח של האפיתל הקשקשי בניגוד לאזור הבסיס, הצטלקות של שכבת הלמינה פרופריה של הוושט.

המחלה הנדירה ביותר בקבוצה עם שיעור הימצאות של 3/100,000 [5], אשר עשויה להיות מוערכת יתר על המידה בהתבסס על מחקרים שהסתמכו על קריטריונים אבחנתיים קודמים.

פתוגנזה

הפתוגנזה של EGID אינה מובנת במלואה. קיים קשר סיבתי למחלה אטופיות אחרות בשיעור של 18%-80% מהמקרים [6-8]. במקרה של EoE, תאי מערכת החיסון בוושט ממלאים תפקיד חשוב בתגובה חיסונית כנגד אלרגנים במזון, החודרים דרך רירית הוושט הפגועה [3]. תגובה זו מובילה לתגובת שרשרת שנקראת "דלקת מסוג 2", שמאותחלת בעיקר על ידי תאי T-helper 2 ובהשתתפות תאי דלקת נוספים ואינטרלוקינים פרו-דלקתיים שהמרכזיים ביותר הם IL-4, IL-5, IL-13. בשאר סוגי EGID, הגורם הסביבתי אינו ברור [9]. מבחינה תורשתית, נמצא קשר סיבתי בין תורשה לבין סיכון מוגבר למחלה [10], כאשר 16% מהמטופלים עם EGID היו להם קרובי משפחה מדרגה ראשונה שגם לקו במחלה [11]. בנוסף, אאוזינופילים קיימים באופן תקין בכל דרכי העיכול וממלאים תפקיד בהגנה מפני זיהומים טפיליים (פרזיטיים) ותגובות אלרגיות [12]. לפני האבחון הסופי של EGID, אשר נקבע על ידי נטילת ביופסיה מהאיבר המעורב - חשוב לשלול סיבות אחרות הגורמות להסנת אאוזינופילים בדרכי העיכול (טבלה 1).

הסתמנות קלינית ואבחנה

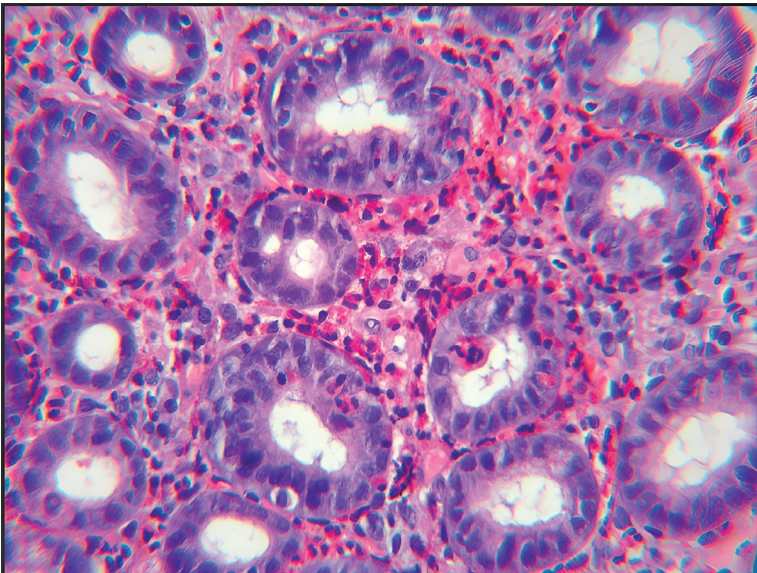
המטופלים מציגים מגוון תסמינים לא ספציפיים, עובדה שעשויה לעכב את האבחנה [13]. בארה"ב דווח על איחור ממוצע של 3.6 שנים עד לאבחנה, כאשר מטופלים זהו בטעות עם דיספפסיה תפקודית, תסמונת המעי הרגיש, מחלת החזר ושטי וגסטריטיס כרונית (טבלה 2) [14].

EoE:

ל-EoE יש שוני בתסמיני המחלה בהשוואה בין אוכלוסיית הילדים והמבוגרים. במבוגרים, פרע בליעה (דיספגיה) כרוני הוא התסמין השכיח ביותר, העשוי להתקדם במרוצת השנים לסיבוכים ארוכי טווח כמו הצטלקות או היצריות בוושט אשר גורמים להיתקעות גוש מזון בחלל הוושט [15]. בילדים, לעומת זאת, ההסתמנות הקלינית קשורה בקבוצת הגיל: תינוקות ופעוטות מציגים תלונות דמויות רפלוקס, הקאות, בחילות, כאבי בטן, סירוב למזון וחוסר שגשוג [16] (FTT). ילדים גדולים יותר עשויים להתייצג עם כאבי בטן, חוסר שגשוג, עד פרע בליעה והיתקעות גוש מזון בוושט בילדים מתבגרים [17]. ממצאים אנדוסקופיים אופייניים כוללים תלמים אורכיים (Furrows), תפליטים לבנים, היצרות, מראה טבעתי, בצקת ורירית בצורת נייר קרפ [18]. ממצאים אלו יכולים להופיע לחוד או בשילוב אקראי בכל מטופל (תמונה 1). הקריטריון ההיסטולוגי האבחנתי העיקרי הוא נוכחות אאוזינופילים מעל 15 לשדה אור גבוה (x40)

טבלה 1: סיבות משניות לאאזינופיליה של דרכי העיכול

מחלת החזר ושטי - GERD
אכלזיה
דלקת אלרגית (גסטריטיס, קוליטיס, גסטרואנטריטיס)
תרופות: clopidogrel, aspirin and ticlopidine, NSAIDs, estroprogestinic agents, rifampicin, carbamazepine, gold, tacrolimus
זיהומים: פרזיטים, פטריות
מחלות מעי דלקתיות IBD
קוליטיס מיקרוסקופית
דלקת מפרקים שגרונית
ווסקוליטיס
לופוס
תסמונת היפר-אאזינופילית
לימפומה



תמונה 2: ביופסיה מקיבה של מטופל עם EoG בצביעת H&E ובה רואים הסננה של אאזינופילים רבים עם נוכחות של אבצס בקריפטות ברמת הגדלה של 40X.

EoG

אאזינופילית קלה במחלות כמו קרוהן, ובמידה מסוימת גם בגסטריטיס כתוצאה מחיידק ההליקובקטר פילורי. יש לשלול מצבים אלו לפני קביעת האבחנה.

EoN

ההסתמנות הקלינית של EoN מגוונת והיא יכולה להתייג החל מכאבי בטן, בחילות, הקאות, שלשולים ונפיחות בטנית ועד למיימת והתפשלות מעיים. מבחינה אנדוסקופית ממצאים כגון אדמומיות בצקת, השטחת רירית, נגעים בצבע סלמון, כיבים והיצרויות יכולים להופיע [25]. במעי הדק, הכמות המותרת של האאזינופילים היא סביבות 50 לשדה אור גבוה, עד 52 בתריסריון ועד 56 באיליון [24]. קיימת חשיבות גדולה לפיזור ההיסטולוגי של האאזינופילים ברקמה על מנת לקבוע האם המצב הינו פתולוגי. אאזינופילים בתוך אפיתל הקריפטות של המעי ובקבוצות גדולות אשר יוצרים מיקרו־מורסות (אבצסים), מהווים פיזור לא תקין של האאזינופילים.

EoC

התסמינים של EoC כוללים שלשולים, דימום בחלחולת (רקטלי), כאבי בטן וירידה במשקל. בבדיקת קולונוסקופיה ניתן לראות אודם, בצקת וכיבים. לעיתים ישנו בלבול אבחנתי עם דלקת כרכשת מכייבת (קוליטיס כיבית) בשל מראה אנדוסקופי דומה ובשל הופעת אאזינופילים בביופסיה, בשתיהן עם דמיון היסטולוגי. על כן, הרבה פעמים האבחון יכול להיות מאתגר [26]. כמו בקיבה ובמעי דק, ובניגוד לוושט, גם בכרכשת (מעי גס), נוכחות של אאזינופילים היא תקינה ומהווה חלק ממערכת החיסון המולדת. באזורים שונים במעי גס ניתן לראות באופן תקין בין 50-100 אאזינופילים לשדה אור גבוה, כתלות במיקום במדויק של המחלה בכרכשת (ימין/רוחבי/

מבחינה קלינית התסמינים משתנים ויכולים להיות מגוונים, ועל כן העיכוב באבחנה שכיח [20]. התסמינים הבולטים במחלה שמערבת את שכבת הרירית הם כאבי בטן, הקאות, שלשולים, ירידת משקל ואנורקסיה. בעוד שבמחלה שמערבת את הקרום החיצוני (Serosa) עשויים להיות תסמינים שונים כגון חסימת מעיים ומיימת [21]. ממצאים אנדוסקופיים אינם ספציפיים, כאשר ב-40%-80% מהם דווח על מראה אנדוסקופי תקין של הרירית [22]. בקיבה, לדוגמה, יכולים להופיע אדמומיות, בצקת, כיבים והיצרות במוצא הקיבה, לצורך הערכה היקף המחלה, כיום יש שיטת דירוג אנדוסקופית אשר נמצאת בפיתוח [23].

במצב דלקתי פעיל של המחלה, אנו רואים כמות גבוהה מאוד של אאזינופילים ברירית הקיבה. קריטריון אבחנתי זה הוא מעל 30 אאזינופילים לשדה אור גבוה (x40), כאשר הנורמה בקיבה היא בערך 16 אאזינופילים לשדה אור גבוה (תמונה 2) [24]. זאת בניגוד לוושט, שבו באופן תקין אין נוכחות כלל של אאזינופילים ולכן הסף פה גבוהה באופן משמעותי. ניתן לראות גסטריטיס

טבלה 2: ערכי סף של אאזינופילים לשדה אורב גבוה - High power (field) HPF) אשר מגדירים EoG

מספר אאזינופילים	מחלה
≥ 15 eosinophils /HPF	Eosinophilic Esophagitis
≥ 30 eosinophils/HPF	Eosinophilic Gastritis
≥ 50 eosinophils/HPF	Eosinophilic Enteritis
$\geq 50-100$ eosinophils/HPF	Eosinophilic Colitis

יעילות גבוהה במחקר פרוספקטיבי שכלל 15 מטופלים [29], אך בפועל, ההיענות למשטר טיפולי זה איננה גבוהה בשל קושי בהתמדה.

מלבד EoE שכבר אושר בה השימוש במסגרת טיפול ביולוגי בדופילומאב (Dupilumab) (נוגדן חד-שבטי כנגד היחידה המשותפת של IL-13 ו-IL-4) [30], מחקרים על יעילות וביטחון טיפולים ביולוגיים בשאר EGID קיימים מאז 2018, אך טרם אושרו לטיפול בישראל. טיפולים אלו כוללים נוגדנים חד-שבטיים (IL-15, IL-4, IL-5, IL-8, anti-Siglec), אך עדיין ללא תוצאות חד משמעיות או המלצות קליניות [30].

הטיפול ב-EGID נמצא עדיין בשלבי מחקר ואין המלצות ברורות או אלגוריתם/קווים מנחים. ניהול המקרה נקבע בהתאם לחומרת המחלה, תסמינים, מיקום המחלה במערכת העיכול והניסיון הקיים במרכז המטפל. מומלצת גישה רב תחומית שכוללת רופא גסטרואנטרולוג, אלרגולוג ודיאטן קליני.

לסיכום

מחלות אאזינופיליות של דרכי עיכול הן אוסף מחלות כרוניות אשר עדיין נמצאות בתת אבחון מה שמוביל הרבה פעמים לאיחור בטיפול, בין היתר בשל חוסר מודעות על קיומן. תפקידנו כצוות מטפל הוא אבחון חולים תסמיניים מוקדם ככל האפשר על ידי ביצוע בדיקות אנדוסקופיות של דרכי עיכול, כולל לקיחת ביופסיות באופן נכון, על מנת לאבחן את המחלה אם היא קיימת. הטיפול עדיין בשלבי מחקר ואין קווים מנחים ברורים, על כן, ניהול המקרה נקבע בהתאם לחומרת המחלה, תסמינים, מיקום המחלה במערכת העיכול והניסיון הקיים במרכז המטפל.

מחבר מכתב: ג'ואד הנדי

דוא"ל: Jawadhindy@hotmail.com

שמאלי [24]. קיימת חשיבות גדולה לפיזור ההיסטולוגי של האאזינופילים ברקמה על מנת לקבוע האם המצב פתולוגי. אאזינופילים בתוך אפיתל הקריפטות של המעי ובקבוצות גדולות אשר יוצרים מיקרו-מורסות, מהווים פיזור לא תקין של האאזינופילים ברקמת המעי. אם כן, הקריטריונים הם מעל 50-100 אאזינופילים לשדה אור גבוה ופיזור פתולוגי שלהם ברקמת המעי.

טיפול

EGID הן נושא חדש יחסית בעולם הרפואה שעדיין נלמד ונחקר. בניגוד לטיפול ב-EoE, הטיפול בשאר ה-EGID נחשב אף הוא למאתגר במיוחד בהיעדר תרופות מאושרות על ידי ה-FDA בדגש על יעילות, בטיחות ופרופיל תופעות לוואי. הטיפולים הקיימים כוללים חוסמי תעלות מימן PPI's - Proton Pump Inhibitors, סטרואידים מקומיים ומערכתיים, כגון בודיזון בתרכובות שונות, טיפולים ביולוגיים, וטיפול בברות (בעיקר דיאטה/משטר תזונתי) [27].

בהיעדר אלגוריתם טיפולי ברור ל-EGID, יש חשיבות רבה למעקב וניטור קליני והיסטולוגי. באופן כללי, PPI's הן אפשרות טיפולית מקובלת, יעילה ועם פרופיל בטיחותי מצויי במקרים של מחלה שמערכת ושת וקיבה. במטופלים עם EGID שמערכת קיבה ו/או תריסריון עם מחלה אנדוסקופית פעילה (דלקת, ארוזיות, כיבים), ניתן לנסות טיפול זמני בבודיזון עם יעילות מוגבלת לפי מחקר מבוסס תיאור מקרה [28]. במחלה שמערכת מעי דק סופי או כרכשת (מעיי גס) קריבנית, ניתן לטפל בבודיזון שהראה יעילות מקובלת עם פרופיל בטיחותי גבוה ללא תופעות לוואי משמעותיות. טיפול בסטרואידים מערכתיים כגון פרדניזון לתקופה קצרה, נחשב לגישה מקובלת במטופלים עם מחלה פעילה תסמינית. לנוכח תופעות הלוואי הידועות והעדר תגובה בטיפול ממושך, טיפול בסטרואידים מערכתיים ניתן לתקופה קצרה בלבד. טיפולי ברות שונים, בעיקר תזונת הוצאה אמפירית של חלק מהמזונות האלרגניים שבהקשר עם המחלה (חלב, חיטה, ביצים, סויה, אגוזים ופירות ים), דיאטה שמבוססת על חומצות אמיניות ותזונה אלמנטלית, נבדקו במספר מחקרים עם תוצאות שונות. דיאטה אלמנטלית הראתה

ביבליוגרפיה

1. Gabryszewski SJ, Hill DA. One march, many paths: insights into allergic march trajectories. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;127(3):293-300
2. Dellon ES, Gonsalves, Abonia JP & al. International Consensus Recommendations for Eosinophilic Gastrointestinal Disease Nomenclature. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022 Nov;20(11):2474-2484.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2022.02.017. Epub 2022 Feb 16.
3. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and natural history of eosinophilic

- esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):319–322.e313.
4. *Jensen ET, Martin CF, Kappelman MD & al.* Prevalence of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis: estimates from a national administrative database. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(1):36–42.
 5. *Díaz del Arco C, Taxonera C, Olivares D & al.* Eosinophilic colitis: Case series and literature review. *Pathol. Res. Pract*. 2018, 214, 100–104.
 6. *Visaggi, P, Savarino E, Del Corso G & al.* Six-Food Elimination Diet is Less Effective During Pollen Season in Adults with Eosinophilic Esophagitis Sensitized to Pollens. *Am. J. Gastroenterol*. 2023.
 7. *Sciumè G.D, Visaggi P, Sostilio A & al.* Eosinophilic esophagitis: Novel concepts regarding pathogenesis and clinical manifestations. *Minerva Gastroenterol*. 2022, 68, 23–39.
 8. *Shoda t, Wen t, caldwell JM, & al.* Molecular, endoscopic, histologic, and circulating biomarker-based diagnosis of eosinophilic gastritis: multi-site study. *J allergy clin immunol*. 2020;145(1):255–269
 10. *Papadopoulou A, Amil-Dias J, Auth MK & al.* Joint ESPGHAN/ NASPGHAN guidelines on childhood eosinophilic gastrointestinal disorders beyond eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023;78:122-52.
 11. *Guajardo, J.R, Plotnick, L.M, Fende, J.M & al.* Eosinophil-associated gastrointestinal disorders: A world-wide-web based registry. *J. Pediatr*. 2002, 141, 576–581.
 12. *C Vinit, A Dieme , S Courbage & al .* Eosinophilic esophagitis: Pathophysiology, diagnosis, and management 10.1016/j. arcped.2019.02.005
 13. *Uppal, V. Kreiger; P. Kutsch E.* Eosinophilic gastroenteritis and colitis: A comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2016, 50, 175–188.
 14. *Chehade, M. Kamboj A.P. Atkins, D & al.* Diagnostic delay in patients with eosinophilic gastritis and/or duodenitis: A population-based study. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2021, 9, 2050–2059.e20
 15. *de Bortoli N, Visaggi P, Penagini R & al.* The 1st EoETALY Consensus on the Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis - Definition, Clinical Presentation and Diagnosis. *Dig Liver Dis*. 2024 Jun;56(6):951-963. doi: 10.1016/j.dld.2024.02.005. Epub 2024 Feb 28. PMID: 38423918.
 16. *Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL & al.* 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Jan;48(1):30-6.
 17. *Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME.* Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med*. 2004 Aug 26;351(9):940-1.
 18. *Remedios M, Campbell C, Jones DM & al.* Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc* 63:3–12.
 19. *Dellon ES, Muir AB, Katzka DA & al.* ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2025 Jan 1;120(1):31-59.
 20. *Chehade M.* Eosinophilic gastrointestinal disorders: the journey to diagnosis remains arduous. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(3):229–230.
 21. *Egan M, Furuta GT.* Eosinophilic gastrointestinal diseases beyond eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(2):162–167.
 22. *Hirano I, Collins MH, King E & al.* Prospective evaluation of a novel endoscopic activity assessment system for eosinophilic gastritis. *Gastroenterology* 2019;156 (Suppl 1):S71–72 (Ab 357).
 23. *Pesek RD, Reed CC, Muir AB & al.* Increasing Rates of Diagnosis, Substantial Co-Occurrence, and Variable Treatment Patterns of Eosinophilic Gastritis, Gastroenteritis, and Colitis Based on 10-Year Data Across a Multicenter Consortium. *Am J Gastroenterol* 2019;114:984–994
 24. *A Lowichik, A G Weinberg.* Modern pathology, 1996 Feb: 9(2):110-4. A quantitative evaluation of mucosal eosinophils in the pediatric gastrointestinal tract.
 25. *Eckenrode M.* Clinical guideline highlight for the hospitalist: Childhood eosinophilic gastrointestinal disorders beyond eosinophilic esophagitis. *J Hosp Med*. 2024 Aug;19(8):709-712.
 26. *Walker MM, Potter MD, Talley NJ.* Eosinophilic colitis and colonic eosinophilia. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(1):42–50.
 27. *Dellon ES.* Eosinophilic gastrointestinal diseases beyond eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(5):697-700
 28. *Kubo K, Kimura N, Mabe K & al..* Eosinophilic gastroenteritis-associated duodenal ulcer successfully treated with crushed budesonide. *Intern Med*. 2020;59(18):2249-2254.
 29. *Gonsalves N, Doerfler B, Zalewski A & al.* 229 - Results from the Element study: prospective study of elemental diet in eosinophilic gastroenteritis nutrition trial. *Gastroenterology*. 2020;158(6):S-43
 30. *Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH & al..* Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*. 2022 Dec 22;387(25):2317-2330