

Eozinofilni ezofagitis pri otrocih - novosti

Eosinophilic esophagitis in children: recent updates

Matjaž Homan*

Pediatrična klinika Ljubljana

Gastroenterolog 2013; suplement 2: 18–21

Ključne besede: eozinofilni granulociti, eozinofilni ezofagitis, sluznica prebavil, biološka zdravila.

POVZETEK

Eozinofilni ezofagitis je kronična imunsko/antigensko pogojena vnetna bolezen požiralnika, ki se lahko pojavi kadarkoli v življenju. Za dokončno potrditev bolezni je potrebno dokazati prekomerno kopičenje eozinofilnih granulocitov v vsaj enem histološkem preparatu sluznice požiralnika tudi po zdravljenju z visokimi odmerki zaviralcev protonske črpalke. Bolezen odkrivamo vse pogosteje, tako se incidenca eozinofilnega ezofagitisa približuje incidenci kronične vnetne črevesne bolezni. Zdravljenje s hipoalergično dieto je še vedno najpogostejši način terapije. Topični kortikosteroid budezonid z razliko od flutikazona popolnoma obnovi sluznico požiralnika pri bolnikih z eozinofilnim vnetjem. Zdravljenje je dolgotrajno, v primerih, ko ni učinkovito, lahko pride do zoženja požiralnika. V tem primeru je potrebna balonska dilatacija požiralnika, pri čemer število zapletov ni večje kot v primeru zoženja požiralnika druge etiologije.

UVOD

Eozinofilni ezofagitis (EoE) je kronična bolezen požiralnika, ki je bila prvič opisana pred komaj 30 leti (1). Bolezen sploh ni redka, saj jo diagnosticiramo pri 6 % endoskopiranih bolnikov zaradi kakršne koli simptomatike in pri 15 % bolnikov, ki so imeli opravljeno

gastroskopijo zaradi težkega požiranja (2). Kot drugod v razvitem delu sveta tudi v Sloveniji prepoznamo vsako leto več bolnikov z EoE. Večino otrok z EoE v Sloveniji vodimo na Pediatrični kliniki v Ljubljani in po pregledu podatkov zdravimo trenutno 26 otrok z EoE. Ob pogostejšem prepoznavanju bolnikov raste z logaritmčno krivuljo tudi število objavljenih raziskav o EoE. Kljub številnim objavam še vedno ostaja veliko nejasnosti glede etiologije bolezni, prognoze in zapletov nezdravljene bolezni, vrste vzdrževalnega zdravljenja itd. V prispevku bom predstavil najnovejša priporočila in pregled trenutnega znanja o EoE pri otrocih.

ZNAČILNOSTI EOZINOFILNEGA EZOFAGITISA

EoE je kronična imunsko/antigensko pogojena vnetna bolezen požiralnika, za katero je značilna refluksna simptomatika in prisotnost eozinofilne infiltracije v steni požiralnika (3). Ob tem je potrebno izključiti bolezen, kot so gastroezofagealna refluksna bolezen požiralnika in eozinofilna infiltracija požiralnika, odzivna na zdravljenje z inhibitorji protonske črpalke. Diagnoza še vedno temelji na histološkem dokazu > 15 eozinofilnih granulocitov na polje velike povečave v epiteliju požiralnika v vsaj enem izmed histoloških odvzemov, s to razliko, da mora biti prekomerna prisotnost eozinofilnih granulocitov prisotna tudi po

*Doc. dr. Matjaž Homan, dr. med.

Pediatrična klinika Ljubljana,
Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

dvomesečnem zdravljenju z visokimi odmerki zaviralcev protonske črpalke. Glede na posodobljena priporočila v posameznih primerih lahko govorimo o EoE, tudi če je so v histopatološkem izvidu opisani eozinofilni mikroabsces ali ekstracelularne eozinofilne granule, bazalno celično hiperplazija in široki medcelični prostori. Ob tem je potrebno poudariti, da je nujno potrebno med gastroskopijo odvzeti vsaj dva vzorca sluznice spodnjega dela požiralnika in dva vzorca sluznice zgornjega dela požiralnika. Če odvzamemo pet vzorcev požiralnika, postane občutljivost preiskave skoraj 100 % (4). Pogostost EoE narašča. Če je bilo do leta 2007 opisanih 212 primerov bolnikov z EoE, v zadnjih letih opisujejo prevalenco 0,02 % v Švici (5), 0,44 % v ZDA (6) in 1 % na Švedskem (7). Bolezen se pojavlja pogosteje pri moških. Gen *TSLP*, ki nosi zapis za citokin, ki vpliva na odgovor Th2, se nahaja na kromosomu X, s čimer lahko deloma razložimo nagnjenost moških k razvoju EoE (8). Poleg mutacije gena *TSLP* najdemo pri bolnikih z EoE pogosto še mutacijo gena *filagrin* in gena, ki se nahaja na 5q22 mestu genoma (9, 10). Etiologija EoE še ni popolnoma jasna. Večinoma sprožijo eozinofilno vnetje v steni požiralnika alergeni iz hrane ali zraka. Z alergološkimi testi najpogosteje dokažemo preobčutljivost na beljakovine kravjega mleka, pšenice, soje in rži (11). EoE se najverjetneje lahko razvije tudi po virusni okužbi, po kemični poškodbi sluznice požiralnika in po dolgotrajni terapiji z zaviralci protonske črpalke (23, 13). Klinična slika je nespecifična in je odvisna od starosti. Majhni otroci so neješčji, njihova telesna teža počasneje napreduje, pri šolskih otrocih pa prevladujeta bolečina v zgornjem delu trebuha in za prsnico ter bruhanje. Bolečine pri požiranju, zatikanje hrane in zagozdenje kosa hrane v zgornji prebavni cevi se značilno pojavljajo pri adolescentih in odraslih bolnikih. Pri pogovoru z bolnikom in s starši moramo biti natančni, saj otroci lahko z določenimi prehrabnimi navadami zakrijejo težave pri požiranju; izogibajo se npr. čvrste hrane, režejo kose hrane na zelo majhne koščke, zalivajo hrano s tekočino. Med pregledom je potrebno oceniti rast in razvoj otroka, ki se zaradi same bolezni ali dietnega zdravljenja lahko upočasnita (3). Endoskopija zgornjih prebavil z odvzemom bioptov ostaja 'zlati standard' pri diagnostiki EoE. Značilen

endoskopski izvid brez histološke potrditve ne zadošča diagnostičnim kriterijem. Bolniki z EoE imajo pogosto tipičen endoskopski izgled sluznice požiralnika, ki je granulirana, razbrazdana ali obročaste strukture. V primeru intenzivnega vnetja so prisotne bele obloge. Izgled sluznice požiralnika je lahko ob endoskopski preiskavi tudi popolnoma normalen. Hirano s sod. je predlagal endoskopsko klasifikacijo EoE z namenom enotne ocene stopnje vnetja in ocene odziva na zdravljenje (14). Otroci z EoE obolevajo pogosto še za drugimi atopičnimi boleznimi, kot so astma, atopični dermatitis, seneni nahod in alergični konjunktivitis in so pogosto preobčutljivi na alergene iz zraka. Pri obravnavi otroka z EoE je zato nujna alergološka obravnava, vključno s krvnimi, kožnimi in krpičnimi alergološkimi testi. EoE in poslabšanja bolezni se pogosteje pojavljajo v določenih mesecih v letu, kar je najverjetneje posledica pridružene alergije na alergene iz zraka. Ob primerno zdravljenih pridruženih boleznih alergične etiologije je tudi možnost za poslabšanje EoE manjša (15). Z izjemo invazivne endoskopske diagnostike s histopatološko obravnavo bioptov ni druge metode, s katero bi opredelili stopnjo alergičnega ezofagitisa. Vrednosti celokupnih IgE, koncentracije eozinofilnih granulocitov v krvi, citokinov IL-5 in IL-13 ne korelirajo zanesljivo s stopnjo eozinofilnega vnetja, zato je potrebno pri otrocih endoskopske preiskave pogosto ponavljati. Furuta s sod. je pred letom dni predstavil Enterotest, ki s pomočjo vrvice, ki jo napeljemo v požiralnik, na različnih dolžinah izmeri z ELISA metodo koncentracijo beljakovin, ki se sprostijo pri degranulaciji eozinofilnih granulocitov v steni požiralnika (major basic protein-1, eosinophil-derived neurotoxin, eosinophil cationic protein, eosinophil peroxidase) (16). Enterotest bo mogoče v prihodnosti nadomestil kontrolne endoskopije zgornjih prebavil, saj koncentracije beljakovin dobro korelirajo s stopnjo eozinofilnega vnetja pri bolnikih z EoE.

ZDRAVLJENJE EOZINOFILNEGA EZOFAGITISA

Uspešnost zdravljenja EoE je potrebno preveriti z endoskopijo in biopsijo zgornjih prebavil. Tudi če bolnik z EoE nima več težav, to še ne zagotavlja remisije alergi-

čnega vnetja sluznice požiralnika. O uspešni terapiji lahko govorimo, če število eozinofilnih granulocitov po zdravljenju ne preseže 15 celic na polje velike povečave. Zdravljenje s hipoalergično dieto je še vedno najpogostejši način terapije, ki jo uporabljamo pri otrocih z EoE. V primeru da z alergološkimi krvnimi, kožnimi ali krpičnimi testi dokažemo preobčutljivost na določene prehranske alergene, uvedemo ciljano hipoalergično dieto. Uspešnost terapije preverimo z endoskopijo zgornjih prebavil 8 do 12 tednov po uvedbi diete. Če je stena požiralnika še prekomerno infiltrirana z eozinofilnimi granulociti, bolnika zdravimo z 'dieto šest', ki ne vsebuje beljakovin mleka, jajc, soje, pšenice, morske hrane in oreščkov. Če se dieta brez šestih skupin živil izkaže kot neučinkovita, predlagamo elementarno prehrano. Elementarna prehrana je najprimernejša terapija za dojenčke in majhne otroke s številnimi alergijami in EoE (3). Če ima otrok težave in se ne strinja oziroma se ne zmore prehranjevati z izključno elementarno prehrano, ga zdravimo z zdravili. Če ga zdravimo z izključno elementarno prehrano, lahko opravimo kontrolno endoskopijo že po 4 do 6 tednih in nato postopno uvajamo manj alergogene vrste hrane. Pri prehranskem zdravljenju je nujno potrebno v obravnavo vključiti dietetika. Če za določeno vrsto hrane s provokacijo dokažemo, da sproži zagon EoE, bo najverjetneje potrebna ciljana dieta do konca življenja (15).

Med zdravili so najučinkovitejši sistemski kortikosteroidi. Pri 90 % bolnikov z EoE pride leto dni po prenehanju zdravljenja do ponovitve vnetja. Tako je pri otrocih z EoE potrebno vzdrževalno zdravljenje z nizkimi odmerki kortikosteroidov, ki pogosto povzročijo stranske učinke. Zaradi tega zdravimo bolnike z EoE s sistemsko obliko kortikosteroidov v odmerku 1 mg na kg TT le v primerih izrazito oteženega požiranja, dehidracije, pomembne izgube TT in zoženja požiralnika (3). Topični ali lokalno delujoči kortikosteroidi v obliki pršila ali tekočine viskozne gostote so najpogosteje predpisana zdravila pri zdravljenju EoE. Razen glivičnega vnetja ustne sluznice to zdravljenje nima stranskih učinkov in je dokaj uspešno. Ob prekinitvi terapije z lokalnimi kortikosteroidi pride pogosto do ponovitve bolezni. Do leta 2007 se je pri opisanem

zdravljenju uporabljal izključno flutikazon v obliki pršila, v zadnjih letih pa ga je nadomestil budesonid v obliki viskozne tekočine. Raziskave so pokazale, da je budesonid enako učinkovit kot flutikazon, poleg tega pa povzroči popolno regeneracijo sluznice požiralnika (17). Odmerek flutikazona je od 88–440 µg 2–4-krat dnevno za otroke in 440–880 µg dvakrat dnevno za adolescente in odrasle bolnike (3). Budesonid je potrebno prejemati v odmerku 1 mg na dan za otroke do desetega leta starosti in 2 mg dnevno za ostale bolnike. V primeru, da učinka ne dosežemo, lahko zvišamo odmerek do 2.8 mg dnevno pri otrocih do desetega leta starosti in do 4 mg dnevno pri starejših od 10 let (18). Topični kortikosteroidi so učinkovitejši pri mlajših otrocih in pri bolnikih, ki nimajo dokazanih alergij (19). Kot pri zdravljenju s sistemskimi kortikosteroidi tudi po ukinitvi topičnih kortikosteroidov pride do zagona EoE. Straumann s sod. je v raziskavi ugotovil, da je bilo 50-tedensko vzdrževalno zdravljenje z nizkimi odmerki topičnega budesonida pri 28 odraslih bolnikih z EoE učinkovito le pri nekaj več kot tretjini bolnikov (20).

Med novejšie načine zdravljenja bolnikov z EoE sodijo zdravljenje z antagonisti leukotrienskih receptorjev, azatioprinom, 6-merkaptopurinom in z biološkimi zdravili. Izmed naštetih zdravil so najbolj obetavna biološka zdravila. Med najpomembnejše citokine, ki sodelujejo v nastanku in vzdrževanju vnetja, spada IL-5. Protitelesa proti citokinu IL-5 (mepolizumab) so že uporabili v posameznih kliničnih raziskavah pri bolnikih s hudimi oblikami EoE (21). Reslizumab je humanizirano protitelo, ki neutralizira citokinske učinke IL-5. V raziskavo so vključili 226 otrok z EoE, prejeli so 4 odmerke biološkega zdravila. Do kliničnega izboljšanja v večini primerov ni prišlo, zmanjšalo pa se je število eozinofilnih granulocitov v steni požiralnika (22). Bolj ali manj neuspešno so poskušali uporabiti v zdravljenju še omalizumab in infliksimab (23, 24).

Če se kljub zdravljenju kot posledica kroničnega vnetja razvije zoženje požiralnika, je potrebna balonska dilatacija. Dolgo časa je veljalo, da je pogostnost zapletov po balonski dilataciji večja pri bolnikih z EoE. Rezultati zadnje metaanalize pa so pokazali, da je šte-

vilo teh zapletov podobno kot v primeru drugih indikacij za širjenje požiralnika s pomočjo endoskopa (25). Res pa je, da je pogostnost predrtja požiralnika po dilataciji večje pri bolnikih z EoE, ki imajo zoženje v zgornji tretjini požiralnika in kjer se razvije skoraj popolna zapora lumna prebavne cevi (26).

ZAKLJUČEK

EoE je kronična bolezen, ki se pojavlja v vseh starostnih skupinah, najpogosteje pa obolimo do štiridesetega leta starosti. Glavni diagnostični kriterij je prekomerna infiltracija stene požiralnika z eozinofilnimi granulociti. EoE in učinek zdravljenja EoE lahko potrdimo samo z endoskopijo zgornjih prebavil, pri kateri odvajamo biote požiralnika. Pogostnost bolezni v razvitem svetu hitro narašča. Najpogosteje bolezen zdravimo s hipoalergičnimi dietami, v primeru neuspeha pa uporabimo topično kortikosteroidno terapijo. Tudi če otrok z EoE nima posebnih težav, je potek EoE potrebno endoskopsko spremljati, če že ne zdraviti, saj lahko sčasoma povzroči razvoj strikture požiralnika in motnje peristaltike (27).

Če zdravljenje z dietami in kortikosteroidi pri težje potekajočem EoE ne bo imelo učinka, bomo v prihodnosti najverjetneje uporabljali biološka zdravila.

LITERATURA

1. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci.* 1993; 38(1): 109–16.
2. Kidambi T, Toto E, Ho N, Taft T, Hirano I. Temporal trends in the relative prevalence of dysphagia etiologies from 1999–2009. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(32): 4335–41.
3. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128(1): 3–20.
4. 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(3): 313–9.
5. Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115(2): 418–9.
6. Kapel RC, Miller JK, Torres C, Aksoy S, Lash R, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology.* 2008; 134(5): 1316–21.
7. 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(5): 615–20.
8. Sherrill JD, Gao PS, Stucke EM, Blanchard C, Collins MH, Putnam PE, et al. Variants of thymic stromal lymphopoietin and

its receptor associate with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126(1): 160–5.

9. Blanchard C, Stucke EM, Burwinkel K, Caldwell JM, Collins MH, Ahrens A, et al. Coordinate interaction between IL-13 and epithelial differentiation cluster genes in eosinophilic esophagitis. *J Immunol.* 2010; 184(7): 4033–41.
10. Rothenberg ME, Spergel JM, Sherrill JD, Annaiah K, Martin LJ, Cianferoni A, et al. Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis. *Nat Genet.* 2010; 42(4): 289–91.
11. Erwin EA, James HR, Gutekunst HM, Russo JM, Kelleher KJ, Platts-Mills TA. Serum IgE measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104(6): 496–502.
12. Homan M, Orel R, Liacouras C. Caustic ingestion: a possible cause of eosinophilic esophagitis? *Pediatrics.* 2013; 131(4): 1284–7.
13. Orel R, Turk H. Re: Might the use of acid-suppressive medications predispose to the development of eosinophilic esophagitis? *Am J Gastroenterol.* 2010; 105(2): 468.
14. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut.* 2013; 62(4): 489–95.
15. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Franciosi J, Shuker M, Verma R, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 48(1): 30–6.
16. Furuta GT, Kagalwalla AF, Lee JJ, Alumkal P, Maybruck BT, Fillon S, et al. The oesophageal string test: a novel, minimally invasive method measures mucosal inflammation in eosinophilic oesophagitis. *Gut.* 2012.
17. Aceves SS, Newbury RO, Chen D, Mueller J, Dohil R, Hoffman H, et al. Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids. *Allergy.* 2010; 65(1): 109–16.
18. Gupta SP, Kirse DJ, Postma GN, Belafsky PC. Eosinophilic esophagitis. *Ear Nose Throat J.* 2005; 84(10): 632–3.
19. Noel RJ, Putnam PE, Collins MH, Assa'ad AH, Guajardo JR, Jameson SC, et al. Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2(7): 568–75.
20. Straumann A, Conus S, Degen L, Frei C, Bussmann C, Beglinger C, et al. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9(5): 400–9 e1.
21. 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(1): 21–30.
22. Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, Furuta GT, Markowitz JE, Fuchs G, 3rd, et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129(2): 456–63, 63 e1–3.
23. Foughri 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(3): 594–601.
24. Straumann A, Bussmann C, Conus S, Beglinger C, Simon HU. Anti-TNF-alpha (infliximab) therapy for severe adult eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122(2): 425–7.
25. Jacobs JW, Jr., Spechler SJ. A systematic review of the risk of perforation during esophageal dilation for patients with eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci.* 2010; 55(6): 1512–5.
26. Jung KW, Gundersen N, Kopacova J, Arora AS, Romero Y, Katzka D, et al. Occurrence of and risk factors for complications after endoscopic dilation in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc.* 2011; 73(1): 15–21.
27. Khan S, Orenstein SR, Di Lorenzo C, Kocoshis SA, Putnam PE, Sigurdsson L, et al. Eosinophilic esophagitis: strictures, impactions, dysphagia. *Dig Dis Sci.* 2003; 48(1): 22–9