

Eozinofilni ezofagitis

Eosinophilic esophagitis

Nejc Sever*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2017; suplement 2: 7–12

Ključne besede: Eozinofilni ezofagitis, boleznj požiralnika, disfagija

Keywords: Eosinophilic esophagitis, esophageal diseases, dysphagia

IZVLEČEK

Eozinofilni ezofagitis je kronična, imunsko pogojena vnetna bolezen požiralnika, za katero lahko zbolijo otroci in odrasli (povprečna starost pri diagnozi je 35 let). Večina bolnikov je moškega spola. Simptomi značilni za otroke so neješčnost, slabost, bruhanje in bolečina v trebuhu, odrasli bolniki pa lahko imajo oteženo požiranje, zagozditev hrane v požiralniku in refluksne težave. Najpogostejši vzrok so alergeni v hrani, ki v požiralniku sprožijo imunsko reakcijo. Možni sprožilci so tudi drugi okoljski agensi, ki jih vdihnemo ali nehote zaužijemo. Pojavi se lahko tipična endoskopska slika, pahistološki pregled pa prikaže značilno infiltracijo sluznice z eozinofili. Osnovni princip terapije je izogibanje alergenskega sprožilca z eliminacijo ene ali več od šestih skupin živil ali uporaba topičnih glukokortikoidov z lokalnim delovanjem na požiralnik. Nezdravljenja bolezen lahko privede do resnih zapletov, kot so strikture ali spontana perforacija požiralnika, ki pa je na srečo redka.

ABSTRACT

Eosinophilic esophagitis is a chronic, immune/antigen-mediated esophageal diseases characterized clinically by symptoms related to esophageal dysfunction and histologically by eosinophil-predominant inflammation. It affects children and adults (median age at diagnosis is 35 years) and the majority of patients are male. Typical symptoms for children are anorexia, nausea, vomiting and abdominal pain. Adults can experience dysphagia, food impaction and reflux symptoms. Eosinophilic esophagitis is triggered by allergens in foods and likely also environmental allergens that are swallowed or breathed in. Treatment includes topical swallowed steroid or a special six food elimination diet. Untreated disease can lead to serious complications such as strictures and spontaneous esophageal perforation.

*Nejc Sever, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: nejc.sever@gmail.com

UVOD

Eozinofilni ezofagitis (EoE) je kronična, imunsko pogojena vnetna bolezen požiralnika, katere klinični simptomi so posledica motene funkcije požiralnika, v histološki sliki pa kot mediatorji vnetja prevladujejo eozinofilni granulociti.

EPIDEMIOLOGIJA

Prvi primeri bolezni so bili opisani okoli leta 1960. Incidenca v zadnjih desetletjih narašča, kar opazamo pri večini imunsko pogojenih obolenjih v Zahodnem svetu. Deloma gre ta pojav tudi na račun boljše ozaveščenosti in prepoznavanja bolezni.

Podatki o incidenci in prevalenci niso popolni in se v različnih regijah precej razlikujejo. Bolezen je pogosta v Severni Ameriki, Evropi, Aziji in Avstraliji, v Afriki pa ni opisanih primerov. V enem okrožju ameriške države Minnesota je incidenca 9 bolnikov na 100.000 prebivalcev na leto, prevalenca pa 55 bolnikov na 100.000 prebivalcev. Po nekaterih študijah v Švici naj bi se incidenca bolezni celo približevala pojavnosti kronične vnetne črevesne bolezni.

Novejša objava evropskega združenja za gastroenterologijo navaja precej variabilno incidenco, ki znaša od 1 do 20 novih primerov na 100,000 prebivalcev na leto (povprečna vrednost 7). Razpon prevalence je med 13 do 49 primerov na 100,000 prebivalcev.

KLINIČNE ZNAČILNOSTI IN ETIOLOGIJA

Tipičen bolnik z EoE je moški star od 30 do 50 let, bolezen pa se lahko prvič odkrije v praktično vseh starostnih obdobjih. Zelo pogosto se pojavlja pri otrocih. Prav tako večinoma zbolijo dečki, vendar z drugačnimi simptomi, obravnava je načeloma domena pediatrov.

Najpogostejši simptomi EoE pri odraslih so: disfagija, zagozditev hrane v požiralniku, prsna bolečina, ki se ne izboljša po antacidih in simptomi refrak-

torne gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB). Redek, a zelo hud zaplet je lahko spontana perforacija požiralnika (Boerhaavejev sindrom). Pri otrocih se EoE lahko manifestira kot bruhanje, anoreksija in bolečine v zgornjem delu trebuha.

Najpogostejši vzrok za nastanek EoE so alergeni v hrani, ki v požiralniku sprožijo imunsko reakcijo. Možni sprožilci so tudi drugi okoljski agensi, ki jih vdihnemo ali nehote zaužijemo. Alergen v zraku lahko pride v požiralnik s požiranjem sluzi iz zgornjih dihal in ustne votline, lahko pa ima tudi posreden vpliv preko sluznice traheje.

BOLEZENSKA STANJA POVEZANA Z EOZINOFILNIM EZOFAGITISOM

EoE je močno povezan s preobčutljivostnimi reakcijami oziroma alergijskimi stanji kot so: astma, atopijski dermatitis in alergije na hrano ter okoljske agense. Kar do 86 % odraslih bolnikov z EoE naj bi imelo pridruženo eno izmed naštetih bolezni. Opisane so celo povezave s kroničnim rinosinuzitisom, boleznimi vezivnega tkiva, kavstično poškodbo požiralnika, herpes simpleks virusom, uporabi antibiotikov v otroštvu in Schatzkijevim obročem, vendar so dokazi zaenkrat šibki in pomanjkljivi.

Navkljub omenjenim povezavam, velja EoE za ločeno entiteto.

DIAGNOZA

Diagnoza EoE temelji na anamnezi, endoskopskem pregledu zgornjih prebavil in patohistološkem izvidu biopsij sluznice požiralnika. Kriteriji za EoE so:

- simptomi povezani z moteno funkcijo požiralnika
- infiltracija požiralnika z eozinofilci, katerih število presega 15 na polje pri veliki povečavi (PVP)
- eozinofilija je omejena le na požiralnik in vztraja po dveh mesecih zdravljenja z visokimi odmerki zaviralcev protonske črpalke (ZPČ)
- izključitev sekundarnih vzrokov za eozinofilijo
- odgovor na zdravljenje (ta kriterij ni nujen pogoj)

Značilnosti EoE, ki jih lahko najdemo pri endoskopskem pregledu so: dolge linearne brazde, »trehealizacija« požiralnika (zaporedno nanizani obročki v celotni dolžini požiralnika, imenovan tudi »mačji« požiralnik), strikture, poudarjena subepitelijska žilna risba, belkaste papule (eozinofilni mikroabscesi) in zmanjšan premer požiralnika. Opisane spremembe imajo sicer relativno nizko senzitivnost, a so visoko specifične za EoE.

Priporoča se odvzem od 2 do 4 biopsij iz proksimalnega in distalnega požiralnika, ki se jih shrani in pošlje na pregled v ločenih lončkih. Za izključitev eozinofilnega gastroenteritisa, so potrebne še biopsije korpusa in antruma želodca ter dvanajstnika. Poleg že omenjenih eozinofilcev (nad 15 na PVP), histološke najdbe lahko vključujejo: eozinofilne abscese, površinske plasti eozinofilcev, izvencelične eozinofilne granule, fibrozo subepitelija in lamine proprije s pridruženim vnetjem, hiperplazijo celic v bazalni plasti, podaljšanje papil in povečano število mastocitov, B celic in celic nosilk IgE protiteles. Histološke najdbe in pacientovi simptomi so le v zmerni korelaciji, zato za spremljanje bolezni načeloma ni dovolj le ocena simptomov ampak histološka slika. Podobno velja tudi za endoskopske najdbe (z izjemo striktur majhnega premera).

Rentgensko slikanje požiralnika s kontrastnim sredstvom lahko prikaže določene anatomske spremembe in poda dodatne informacije o dolžini in premeru morebitnih striktur, vendar je preiskava sama po sebi nespecifična za EoE. Enako velja za manometrijo požiralnika.

Specifičnih serumskih markerjev za EoE ni. Okoli 60 % bolnikov ima povišano serumsko koncentracijo skupnih IgE protiteles. Določiti je možno tudi specifična IgE protiteles na podlagi anamnestično postavljenega suma na točno določen agens (na primer mleko, arašidi...). Čeprav odkrijemo IgE pogojeno alergijo na hrano, ne pomeni da isto živilo povzroča tudi EoE, saj je le-ta ločena entiteta. Približno 50 % bolnikov ima v diferencialni krvni sliki eozinofilijo, ki je ponavadi blaga. Izrazita periferne eozinofilija sugerira etiologije druge vrste.

Pri bolnikih z EoE pride v poštev pregled pri alergologu oziroma imunologu z namenom identifikacije vzročnega alergena. Ponavadi se opravijo kožni vbodni testi (»skin prick test«), ki so usmerjeni na takojšna alergijsko reakcijo preko IgE protiteles (tip I) in krpični testi (»patch test«) za pozno alergijsko reakcijo (tip IV), posredovano preko T celic. Mehanizem slednje naj bi bil odgovoren za EoE pri odraslih, pri otrocih pa predvsem preobčutljivostna reakcija tipa I, vendar to ne velja vedno.

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Eozinofilnih granulocitov v zdravem požiralniku ni. Raziskave v zadnjih desetletjih so pokazale, da je požiralnik organ, ki ob določenem sprožilcu lahko lokalno aktivira prirojeni in pridobljeni imunski odgovor. Eden izmed možnih rezultatov aktivacije imunskega sistema je vstop eozinofilcev iz krvi v požiralnikovo tkivo. Pojav eozinofilcev v požiralniku je poleg EoE lahko povezan s številnimi drugimi boleznimi: GERB-om, celiakijo, Crohnovo boleznijo, okužbami (paraziti, virusi, glive...), hipereozinofilnim sindromom, ahalezijo, preobčutljivostjo na zdravila, vaskulitisi (Churg-Straussov sindrom), pemfigoidom, boleznimi vezivnega tkiva, z eozinofilnimi gastrointestinalnimi boleznimi in z boleznijo presadka proti gostitelju.

Bolnikom, ki imajo ugotovljeno eozinofilijo požiralnika, se praviloma predpiše dvomesečna terapija z ZPČ v najvišjem odmerku. Po končani terapiji (ZPČ-ja pred preiskavo ne smejo opustiti), se ponovi endoskopski pregled z biopsijami. V primeru kliničnega izboljšanja in zmanjšanja števila eozinofilcev, govorimo o ZPČ-odzivni ezofagealni eozinofiliji. Ni povsem jasno ali je to ločena entiteta ali podtip EoE (ali celo obliko GERB-a). Študija, ki je primerjala koncentracije proteoglikana 2, triptaze in eotaksina-3 v tkivu požiralnika, je odkrila znatno višje vrednosti naštetih vnetnih proteinov pri bolniki z EoE v primerjavi s kontrolo (s 100 % specifičnostjo), vendar ni uspela ločiti bolnikov z ZPČ-odzivno ezofagealno eozinofilijo od EoE. Neredki so primeri bolnikov, ki so sprva imeli izboljšanje po ZPČ, vendar so sčasoma navkljub terapiji razvili pravi EoE. Odziv na

ZPČ pri nekaterih bolnikih pojasnjuje blokada -prazolov beljakovine STAT6, ki je vpletena v vnetno delovanje eotaxina-3 v epitelnih celicah požiralnika.

Pogosto je težko ločiti GERB od EoE. Kazalci, ki govorijo v prid slednjega so: visoko številno eozinofilcev (nad 20 na PVP), ki so prisotni tudi v proksimalnem delu požiralnika in bistveno ne upadejo navkljub ZPČ, pridružene patohistološke značilnosti specifične za EoE, negativna pH-metrija, odsotnost hiatalne kile želodca, endoskopske značilnosti EoE brez erozij v sklopu refluksnega ezofagitisa. Pacient je ponavadi mlajši moški z disfagijo in alergijo na hrano. Nenazadnje je možen tudi soobstoj obeh bolezni, kar ima negativno sinergističen učinek na požiralnika - kombinacija eozinofilnega vnetja sluznice, ki je še dodatno izpostavljena želodčni kislini in drugim elementom, kot na primer žolčne kisline.

ZDRAVLJENJE

Bolnike s potrjenim EoE je potrebno zdraviti. Sicer so opisani primeri spontane remisije, vendar je nezdravljena bolezen kronična; poteka z zagoni in vmesnimi remisijami. Zagoni so vezani na izpostavljenost alergenom (le-ta je lahko tudi sezonska, na primer cvetenje trav pri bolnikih s senenim nahodom). Trajno vnetje privede do remodelacije strukture požiralnika, nastanejo strikture (do 60 % odraslih bolnikov in 6 % otrok), ki v najslabšem primeru privedejo do afagije, pojavi se sekundarni GERB ter ponavljajoče se okužbe z glivami in virusi. Vse naštetu izrazito poslabša bolnikove simptome in kvaliteto življenja. Možen je tudi pojav že prej omenjenega Boerhaavejevega sindroma, ki pa je redek. Navkljub naštetemu v literaturi ni opisanega primera bolnika, ki bi umrl zaradi EoE. Tudi tveganje za razvoj maligne bolezni je izredno nizko.

Idealne terapije za EoE ni. Zdravljenje poskušamo prilagoditi bolnikovim željam in zmožnostim upoštevajoč seveda tudi resnost bolezni. Bolnik mora biti dobro seznanjen z naravo bolezni in možnimi zapleti, ker bo tako bolje in uspešneje sodeloval v procesu zdravljenju.

Osnoven in najučinkovitejši princip zdravljenja EoE je izogibanje sprožilcu oziroma agensu, ki povzroča vnetje preko eozinofilnih granulocitov. Nekateri bolniki imajo že od prej potrjeno preobčutljivost na določen alergen, ki se ga je potrebno dosledno izogibati, vendar številni nimajo jasnega vzroka za bolezen. Pri teh bolnikih včasih anamneza nakaže možnega povzročitelja: »Težave sem opazil na morju, ko sem užival veliko morske hrane.« Neredko ostane EoE idiopatski navkljub alergološkim testiranjem in drugim poskusom odkrivanja sprožilca. V tem primeru poskusimo iz prehrane izločiti 6 skupin živil za vsaj 6 tednov:

- mleko in mlečne izdelke
- jajca
- žita (predvsem tista, ki vsebujejo gluten)
- sojo
- oreške (orehi, arašidi, lešniki, mandlji, pistacija idr)
- morsko hrano (ribe, mehkužci)

V praksi je izločitev vseh naštetih skupin živil za bolnike precej obremenjujoča in jo težko dosledno izvajajo. Nedavna študija v Španiji predlaga »step-up 2-4-6 algoritem«, ki naj bi bil hiter in učinkovit. V prvem koraku se iz diete izloči mleko ter žita, ki vsebujejo gluten. Po 6 do 8 tednih se ponovi endoskopski pregled zgornjih prebavil z biopsijami za oceno eozinofilije. V primeru izboljšanja, smo povzročitelja že identificirali. Po njihovi študiji je bilo mleko sprožilec EoE v 53 %, žita z glutenom v 20 %, obe živila hkrati pa v 23 % primerov. V primeru vztrajanja eozinofilije na prvi kontroli se iz diete dodatno izločijo še jajca in soja ter nazadnje vseh 6 skupin. Po potrebi (predvsem na željo bolnika) se v dieto lahko nazaj uvajajo posamezne skupine živil z endoskopskim testiranjem čez 6 do 8 tednov. Zelo priporočljiva je vključitev kliničnega dietetika.

Pri bolnikih, kjer terapija z dieto ni uspešna ali pa si je pacient ne želi poskusiti, pride v poštev medikamentozno zdravljenje. Že tekom diagnostike bolniki praviloma prejmejo ZPČ, ki načeloma pri pravem EoE nimajo učinka, vendar nekateri pacienti navaajo izboljšanje simptomov. Zaradi že omenjene

nejasne ločnice med GERB on EoE ali celo sočasnosti obeh entitet, ostajajo ZPČ pri večini bolnikov trajna terapija, ki ima tudi dolgoročno verjetno vseeno ugodne učinke na patofiziologijo požiralnika.

Druga skupina zdravil so glukokortikoidi. S tovrstno terapijo enko kot z ZPČ ne odpravimo vzroka EoE ampak samo zmanjšamo vnetje in dolgoročne posledice le-tega. Specialnega zdravila za EoE zaenkrat ni na trgu, zato si pomagamo z »off-label« uporabo nekaterih uveljavljenih zdravil:

- flutikazon propionat 440 mcg enkrat ali dvakrat dnevno, najvišji dnevni odmerek je lahko 1760 mcg
- budezonid 1 do 2 mg dnevno: suspenzijo mora posebaj pripraviti lekarna, zdravilo je načeloma močnejše od flutikazona
- ciklezonid 160 mcg enkrat ali dvakrat dnevno

Našteta zdravila, ki so v obliki nosnih sprejev ali inhalatorjev si pacient vbrizga v usta in pogoltne s slino, po tem vsaj 30 minute ne sme uživati hrane ali tekočine. Zdravljenje predvidoma traja dva meseca. V primeru poslabšanja stanja moramo posumiti na kandida ezofagitis, ki se ga uspešno zdravi s flukonazolom. Glivična okužba se pojavi pri okoli 10 % bolnikov zdravljenih s topičnimi glukokortikoidi.

V hujših primerih EoE, ki ni odziven na topične glukokortikoide, pride v poštev sistemsko zdravljenje z metilprednizolonom. Odmerek je od 1 do 2 mg na kilogram telesne teže dnevno, največ 60 mg, po 4 tednih dozo postopoma znižujemo do ukinitve. Sistemsko zdravljenje se v zadnjem času odsvetuje in se postopoma opušča (predvsem pri otrocih).

Po dosegu histološke remisije bolezni (število eozinofilcev pod 5 na PVP) je zelo pogosto potrebno vzdrževalno zdravljenje. V primeru prekinitve terapije se pri 15 do kar 90 % bolnikov bolezen povrne. V tem primeru se priporoča ponovna uvedba topičnih glukokortikoidov, katerih odmerek se po dosegu histološke remisije znižuje do tiste vrednosti, pri kateri so bolniki asimptomatski. Če pacient zdravljenje dobro prenaša, lahko ostanemo tudi pri višjih od-

merkih. Pomembna je ponovna predstavitev poskusa zdravljenja z izločevalno dieto šestih skupin živil.

Simptomatske strikture v sklopu EoE lahko varno in učinkovito razrešimo z endoskopsko dilatacijo. Uporabljajo se dilatacijski baloni ali pa tehnika bužiranja, ki je predvsem učinkovita pri dolgih stenozah. Ciljen premer požiralnika je okoli 15 mm, v primeru vztrajanja simptomatike pa tudi več. Priporočeno povečanje premera je za 3 mm pri enem posegu, pogosto je potrebnih več dilatacij. Možni zapleti so prsna bolečina, krvavitev in perforacija. Slednja je veljala za pogostejši zaplet pri EoE, kot pri strikturah druge etiologije (od 5 do 7 %). Ena izmed razlag za ta fenomen je, da vnetje pri EoE zajema poleg sluznice tudi globlje sloje požiralnika - celo mišično plast (muscularis propria). Novejša študija s tega področja pa ravno nasprotno navaja celo nižjo stopnjo tveganja za ta zaplet (okoli 2 %).

Na področju zdravljenja EoE so bila testirana številna zdravila, ki so se izkazala za neučinkovita oziroma so še v eksperimentalni fazi: antagonist prostaglandinskega D2 receptorja, antihistaminiki, montelukast, mepolizumab, reslizumab, anti-IgE monoklonsko protitelo, anti-TNF terapija in purinski analogi (ti naj bi sicer imeli vlogo pri zdravljenju EoE, vendar so potrebne dodatne študije). V prihodnosti bomo zaradi naraščanja incidence EoE zelo verjetno imeli na razpolago več učinkovitih in varnih zdravil.

Nenazadanje ne smemo pozabiti na konzervativne ukrepe, ki jih morajo poznati vsi bolniki z EoE. Priporoča se izvajanje urepov za zmanjševanje GERB. Svetuje se več manjših obrokov hrane, ki jo je potrebno dobro narezati, prežvečiti in pogoltniti s požirkom tekočine ali dodatkom masla, kar zmanjša možnost za impakcijo bolusa hrane v požiralniku.

POVZETEK

- Eozinofilni ezofagitis je kronična, imunsko pogojena vnetna bolezen požiralnika.
- Sprožilci vnetja so pogosto alergeni v hrani.
- Bolezen prizadene otroke in odrasle predvsem moškega spola.
- Tipične težave pri odraslih so: disfagija, zagozditev hrane v požiralniku in simptomi GERB-a ter atipična (nekardiogena) prsna bolečina, ki se ne izboljša po antacidih. Tem bolnikom se priporoča endoskopski pregled zgornjih prebavil za izključitev eozinofilnega ezofagitisa.
- Endoskopska slika lahko prikaže specifične spremembe kot so »trahealizacija« požiralnika in longitudinalne brazde.
- Za histološko sliko so značilni eozinofilci, katerih število presega 15 na polje pri veliki povečavi.
- Pri zdravljenju pride v poštev dieta z izključitvijo šestih skupin živil (mleko, žita, ki vsebujejo gluten, soja, morska hrana, oreški in jajca) in uporaba topičnih glukokortikoidov: flutikazon 440, 880 do 1760 mcg dnevno, budesonid 1 do 2 mg dnevno ali ciklezonid 160 do 320 mcg dnevno.
- Možen zaplet je nastanek simptomatskih striktur požiralnika, ki jih lahko varno in uspešno razrešimo z endoskopskimi posegi.

Literatura

1. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterology Journal*. 2017;5(3):335–358.
2. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013; 108:679.
3. Moawad FJ, Cheatham JG, DeZee KJ. Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38:713.
4. Molina-Infante J, Cordero PG, Frances SG, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: the 2-4-6 study. DDW 2017
5. www.UpToDate.com