

Eozynofilowe zapalenie przełyku

Prof. dr hab. n. med.

Edward Zawisza¹

Mgr

Karolina Zawisza²

Lek.

Maciej Rygalski³

¹ Pywatny Gabinet
Alergologiczny Warszawa

⁵ Studentka VI roku Wydziału
Lekarskiego UM Warszawa

³ Poradnia Chorób Zapalnych i
Alergicznych Szpital Bielański,
Warszawa

D I A G N O S T Y K A

Eosinophilic esophagitis

S U M M A R Y

Epidemiologic studies provided the information about the pathogenesis of EE. The allergic component of EE was apparent from the association of EE with allergic diseases. About 70 % of EE patients have current or past allergic diseases or positive skin pricks test especially to a variety of foods (1). A minority of EE patients present with food anaphylaxis, indicating distinct mechanisms compared with classical-IgE-mediated mast cell and basophil activation (1, 2). A local esophageal population of allergen specific IgE producing B cells is possible. Indeed, EE patients without allergic disease still respond to an elemental diet (3, 4).

Badania epidemiologiczne mogą dawać pośrednią informację na temat patogenezę Eozynofilowego zapalenia przełyku (EoE). Alergiczny komponent jest bardzo wyraźny. W około 70% udaje się prześledzić obecną lub przeszłą chorobę alergiczną. Występują dodatnie testy na wiele alergenów. Szczególnie na alergeny pokarmowe. Jednak niewielu pacjentów demonstruje klasyczną reakcję anafilaktyczną IgE zależną. Wielu z nich odpowiada pozytywnie na prowokację antygenową. Często pacjenci mają cechy sezonowych zaostrzeń EoE. Także liczba eozynofili sezonowo się zwiększa. Sugeruje to rolę aeroalergenów w etiopatogenezie tej choroby. Stosowanie diet eliminacyjnych leczy większość objawów EoE.

Zawisza E. : Eozynofilowe zapalenie przełyku. *Alergia*, 2015, 2: 40-42

Normalnie w przełyku nie występują eozynofile. Jeżeli występują świadczy to o patologii. Obecność eozynofili w przełyku może świadczyć o takich chorobach jak • EoE • GERD • eozynofilowe zapalenie żołądkowo jelitowe • infekcje pasożytnicze • grzybice • wrzodziejące zapalenie jelita grubego • szereg innych. EoE może być podzielone na typ pierwotny i wtórny.

W wariacie pierwotnym mogą wystąpić podtypy z atopią i bez atopii. W podtypie wtórnym mamy do czynienia z systemową chorobą eozynofilową. Klasyfikacja EoE jest różna i jeszcze nie ukończona. Przyczyny EoE są niejasne. Ale ostatnio podnosi się znaczenie czynnika alergicznego. Większość pacjentów wykazuje uczulenie na różne alergeny wziewne i pokarmowe. Jednak tylko w małej grupie pacjentów występuje indukowana pokarmami anafilaksja. Istnieje związek pomiędzy stanami zapalnymi płuc a EoE. Wykrywa się także eozynofile w przelyku u pacjentów z objawami pyłkowicy. U myszy podawanie do drzewa oskrzelowego alergenów lub IL-13 indukuje EoE. Istnieje także silny związek pomiędzy sezonowymi objawami atopowymi a obecnością eozynofili w przelyku. W tych przypadkach występuje w punktach obecność komórek T i komórek tucznych. Dużą rolę odgrywa przez skórna alergizacja. Podanie przez skórne alergenów wziewnych umożliwia wystąpienie EoE już po jednorazowym podaniu donosowym tych samych alergenów. Obserwacje te wskazują że istnieją wspólny mechanizm patogenetyczny pomiędzy skórą, górnymi drogami oddechowymi a przelykiem

Uważa się że w wielu przypadkach chorób alergicznych takich jak alergie pokarmowe, astma, pyłkowice i atopowe zapalenie skóry znaczącą rolę odgrywa czynnik genetyczny.

Nawet wykonanie pojedynczego wziewnego testu prowadzi do zwiększonego poziomu eozynofili w śluzówce przelyku.

Do wystąpienia tej reakcji konieczna jest obecność IL-5. Dużą rolę odgrywa produkowana przez komórki nabłonka przelyku eotaksyna / 3. /

Choroba ma predylekcję do występowania w krajach o wysokim stopniu rozwoju socjoekonomicznym/ Europa. USA/.

- Częstość jej występowania gwałtownie wzrasta sięgając 1:100/ /1%/.
- Chorują częściej młodzi mężczyźni. Proporcja mężczyzn do kobiet wynosi 3 :1.
- Przeciętna wieku zachorowania wynosi pomiędzy 30 a 50 rokiem życia
- Choroba ta może występować rodzinnie.

Atopia jest częstą cechą występującą w EoE. Od 48% do 86% dorosłych i 42% do 93% dzieci mają objawy innych chorób alergicznych. A także od 71% do 93% chorych ma pozytywne testy skórne na alergeny wziewne. Występuje także wysoki współczynnik pozytywnych testów IgE zależnych na alergeny pokarmowe.

Należy pamiętać że istnieją różnice w objawach EoE u dorosłych i dzieci.

U dzieci obok objawów takich jak u dorosłych występują także wymioty, trudności w karmieniu, zatrzymanie wzrostu.

Patofizjologia

Patofizjologia EoE jest niejasna, Cecha charakterystyczną jest infiltracja nabłonka przelyku przez eozynofile. Podejrzewa się że może to być wywołane przez alergeny pokarmowe. kontaktujące się z błoną śluzową.

Pojawiające się w przebiegu reakcji alergicznej eozynofile wydzielają duża ilość cytokin które wpływają na otaczające tkanki wywołując ból i zaczerwienienie widoczne endoskopowo. W biopsjach z tkanki zajętej procesem chorobowym aby rozpoznać EoE minimum 15 eozynofili musi być obecna w polu widzenia. W badaniu endoskopowym obecne są liczne pierścienie. Mówimy o pofałdowanym przelyku lub kocim przelyku. Podobny obraz endoskopowy spotykamy u kota. /2, 5, 6/.

Ekspozycja na alergen może odbywać się na drodze wziewnej lub pokarmowej. reakcja może mieć charakter zarówno nabłonkowo jak i nienabłonkowo zależny. W każdym z tych mechanizmów dochodzi do syntezy TGF- β , FGF-9, IL-5, i IL-13. Cytokiny te wywołują przerost mięśni, fibrozę oraz rozplątanie naczyń krwionośnych. Prowadzi to do dysfagii i zatrzymywaniu pokarmów w przełyku/impakt.

Analiza genetyczna wykazała obecność TSLP/Thymic stroma lymphopoietyn/ w promowaniu EoE. Na modelach mysich wykazano że bazofile i TSLP mogą wywoływać objawy chorobowe podobne do EoE ale bez udziału reakcji IgE zależnej. W EoE mamy także do czynienia z reakcjami polekowymi. Opisano reakcję typu EoE u pacjentów zażywających karbamazepinę /lek przeciwdrgawkowy/.

Zaobserwowano także występowanie objawów EoE u dzieci poddanych immunoterapii podjęzykowej.

Analizując prace nad rolą alergii IgE zależnej należy stwierdzić że jest ona niejednoznaczna. W wielu przypadkach pozytywne testy skórne i ocena swoistych IgE w surowicy nie korelują z obrazem klinicznym. Aby wyjaśnić znaczenie tego czynnika/ IgE / zbadano 1375 osób z udokumentowaną IgE zależną alergią pokarmową potwierdzoną badaniami klinicznymi i pozytywnymi testami. U osób tych wykonano próby prowokacyjne z pokarmami a następnie wykonano biopsję przełyku. Z grupy tej u 435 osób stwierdzono dodatnie testy IgE zależne/wziewne i pokarmowe/. A u 84 osób z 425 stwierdzono alergię pokarmową. W badaniach retrospektywnych z tych 84 osób 17 wyrosło z tych mediowanych przez IgE alergii a nabyło EoE na te same alergeny. Najczęstszymi alergenami pokarmowymi było mleko, jaja, soja i pszenica. Pokarmy te najczęściej wywoływały EoE. Natomiast produkty które wywoływały alergię pokarmową były te same co w generalnej populacji. tzn. orzechy, jaja i mleko.

Często objawom EoE towarzyszą objawy innych chorób alergicznych takie jak pokrzywka, wymioty, anafilaksja, pogorszenie atopowego zapalenia skóry. W występuje też takie zjawisko że pacjent diagnozowany i leczony z powodu alergii IgE zależnej po kilku latach wykazuje objawy EoE. Zwykle czas ten wynosi 3 lata.

Ten opóźniony okres wskazuje że zniszczenie przełyku następuje stopniowo. Wynika to z kolejnych ekspozycji które są potrzebne do wywołania EoE. Pacjenci u których objawy alergii IgE zależnej wyprzedzają EoE są zwykle młodzi. Oni też nie wyrastają z mediowanej przez IgE alergii pokarmowej. Polimorfizm TSLP jest istotną przyczyną EoE. Wiadomym jest że TSLP indukuje odpowiedź Th2, nasila produkcję IgE, aktywuje komórki dendrytyczne oraz zwiększa liczbę bazofilów. Jednak w wielu modelach zwierzęcych /myszy/wykazano że do rozwoju EoE konieczne jest TSLP i bazofilów a nie IgE. Patogeneza EoE różni się znacznie od reakcji IgE zależnych. Wydaje się że pacjenci mają różne typy reakcji na spożywany pokarm. Jedną z cech przemawiających przeciw teorii IgE zależnej jest niemożność wytworzenia tolerancji na pokarmy wywołujące EoE. Testy skórne i testy na obecność swoistego IgE w surowicy krwi nie mają znaczenia, w znalezieniu czynnika wywołującego EoE. Natomiast próby prowokacyjne z podejrzanym pokarmem a następnie diety eliminacyjne mają duże znaczenie kliniczne. /8, 9, 10/

Diagnostyka

EoE po raz pierwszy było opisane w 1978 roku. Cecha szczególną EoE jest występowanie ponad 15 eozynofili w polu widzenia w wycinku z przełyku. Musi temu towarzyszyć dysfagia i zatrzymanie pożywienia /impakt/w czasie połknięcia. EoE może być wywołane przez GERD, eozynofilowe zapalenie żołądka i IBS/inflammatory bowel diseases/. Nie ma jednolitych badań statystycznych częstości występowania tej choroby. Różni autorzy częstość występowania podają od 1% do 6, 5% w populacji. /22, 23/.

Ostatnie meta analizy wykazują że pyłkowice i blizny w przełyku zwiększają ryzyko EoE podczas gdy palenie tytoniu jest związane z zmniejszonym ryzykiem zachorowania. Nikotyna zmniejsza ciśnienie zwieraczy przełyku oraz wywołuje zmniejszenie wydzielania śliny.

W dużych badaniach populacyjnych w Szwecji ustalono że ponad 15 eozynofili w przełyku występuje u ponad 1,1%. Natomiast w Stanach Zjednoczonych na 233 649 badanych osób u 4,3% było ponad 15 eozynofili w polu widzenia. Należy pamiętać że sama obecność eozynofili nie świadczy o występowaniu EoE. Chociaż są one charakterystyczne dla tej jednostki chorobowej. W etiopatogenezie oprócz komórek T pomocniczych dużą rolę odgrywa mieszna IgE zależna i IgE niezależna reakcja alergiczna na alergeny wziewne i pokarmowe. U dzieci EoE pojawia się po ekspozycji na alergeny pokarmowe. Oprócz testów skórnych dużą rolę diagnostyczną odgrywają próby prowokacyjne. Po wykryciu alergenu przeprowadza się pokarmowe próby prowokacyjne które ustalają ostateczne rozpoznanie. U dorosłych z EoE uczulenie na alergeny wziewne oraz atopowe zapalenie skóry występuje w 60% przypadków. Eozynofile odgrywają zasadniczą rolę w modelowaniu przełyku. Histologicznie przedstawia się to jako fibrosis a klinicznie dysfagią u dorosłych i wymioty u dzieci. /19, 20. 21/ Eozynofile wywołują fibrosis poprzez degranulację i wydzielanie protein kationowych takich jak MBP/major Basic protein/, eozynofilic peroxidase/EPO/ oraz czynniki wzrostu takie jak TGF-B, PDGF-BB i IL1B.

Objawy charakterystyczne dla EoE to: • wymioty /61%/ • dysfagia /39%/ • bóle brzucha /34%/ • zabrudzenia w czasie jedzenia /14%/ • bóle i pieczenie za mostkiem /14%/ • zatrzymania pokarmu w przełyku /7%/ • ból wędrujący w klatce piersiowej /5%/ • biegunka /5%/.

Leczenie

W latach dziewięćdziesiątych pojawiły się prace o znaczeniu diet eliminacyjnych w diagnostyce i terapii EoE. W 2006 roku wprowadzono oparte na doświadczeniu diety eliminacyjne. Obejmowały one najczęściej 6 produktów : mleko krowie, soję, pszenicę, jaja, orzechy i ryby. Pacjenci na tej diecie uzyskiwali w 74% przypadkach poprawę stanu klinicznego. Dotyczyło to zarówno dzieci i dorosłych. Te alergeny pokarmowe wykazywały dużą homogeniczność tj niezależnie od wieku i szerokości pokarmowej miały działanie patogenne. Aby potwierdzić poprawę stanu klinicznego wykonuje się badanie histopatologiczne z wycinków lub wymazów z przełyku. Obecność eozynofili mniejsza niż 10 komórek w polu widzenia świadczy o remisji stanu chorobowego. /9. 10, /

Podobnie jak w wielu innych chorobach alergicznych dobre rezultaty uzyskuje się po stosowaniu sterydów. Stosowanie wziewnych lub miejscowych sterydów także eliminuje objawy chorobowe. Szczególnie u pacjentów z niealergiczną postacią EoE. Szereg badań z użyciem placebo i podwójnej ślepiej próbie wykazały skuteczność zarówno miejscowej jak i ogólnej sterydoterapii. Nie jest dokładnie ustalona dawka i czas trwania kuracji. Najlepsze byłyby roztwory wodne budesonidu /których niema na rynku / lub proszki i roztwory do nebulizacji. Preparaty takie jak Nebbud i Pulmocort są skuteczne. Należy jednak pamiętać że ustąpienie objawów klinicznych nie koreluje z odpowiedzią histologiczną. Najlepsze wyniki uzyskuje się podając wziewny flutikazon i budesonid lub doustny budesonid w małych dawkach/1-3mg/. Wszystkie te preparaty nie mają wpływu na oś przysadkowo nadnerczową. U 15% pacjentów występuje mikrobiologiczna infekcja Candida albicans. /12, 13, 14/ Nie występuje ona jednak w formie klinicznej a jedynie w wymazach cytologicznych. Aby temu zapobiec płuczemy gardło wodą. Zwykle konieczne jest 6 tygodniowe leczenie. Doustne tabletki dojelitowe Budenofalk 3 mg podawane w dawkach 9 mg na dobę przynoszą ten sam skutek ale są znacznie droższe.

Sterydy skutecznie usuwają eozynofile z błony śluzowej przełyku zmniejszając tym samym ilość komórek tłuszcznych i TNF-alfa, TGF-BETA-1 i tenascin c. Te czynniki są markerami fibrozy i remodelingu. Podobnie też flutikazon redukuje poziom monoklonalnych przeciwciał klasy anti-67, komórek tłuszcznych i innych komórek zapalnych. Wszystko to prowadziło do ustępowania procesu zapalnego przełyku i jego zwężenia.

Objawy EoE są okresowe, szczególnie u dorosłych i często ustąpienie objawów ma charakter samoistny a nie polekowy (15, 16, 17).

Za ustąpieniem objawów w badaniu histopatologicznym uważa się występowanie 0-6 eozynofili w polu widzenia, Niektórzy badacze oprócz eozynofili oceniają też grubość błony podstawnej nabłonka przełyku.

Cechą charakterystyczną tej choroby jest brak reakcji terapeutycznej na inhibitory pompy protonowej (IPP).

Fakt ten ma duże znaczenie diagnostyczne. W refluksie żołądkowo-przełykowym reakcja na IPP jest dobra, natomiast w EoE nie obserwuje się dobrych rezultatów.

Leki antyhistaminowe i blokery leukotrienów nie są skuteczne. Inne metody leczenia możemy zaliczyć do medycyny alternatywnej. /7, 8, 9/



Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Pracę nadesłano 2015.06.04

Zaakceptowano do druku 2015.06.07

Wkład pracy: według kolejności autorów.

Konflikt interesów nie występuje.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)