

Eozynofilowe zapalenie przełyku u dzieci

Eosinophilic esophagitis in children

Barbara Iwańczak, Tomasz Pytrus, Marta Rzeszutko, Agnieszka Kosmowska-Miśków, Franciszek Iwańczak

¹II Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywności Akademii Medycznej we Wrocławiu

²Katedra i Zakład Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Przegląd Gastroenterologiczny 2009; 4, 6: 330–334

Słowa kluczowe: eozynofilowe zapalenie przełyku, dzieci.

Key words: eosinophilic esophagitis, children.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Barbara Iwańczak, II Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywności, Akademia Medyczna, ul. M. Skłodowskiej-Curie 50/52, 50-369 Wrocław, e-mail: barbara@iwanczak.com

Streszczenie

Eozynofilowe zapalenie przełyku jest przewlekłą chorobą zapalną tego narządu, charakteryzującą się trudnościami w karmieniu, zaburzeniami połykania, bólami brzucha u dzieci. W badaniu histopatologicznym błony śluzowej przełyku stwierdza się obecność eozynofili, powyżej 15 wpw. W pracy opisano obraz kliniczny choroby u 5 dzieci w wieku 2,5–18 lat. Zwrócono uwagę na objawy kliniczne w zależności od wieku, sezonowość rozpoznania, alergię, zmiany endoskopowe i histopatologiczne, nieprawidłowość w badaniach diagnostycznych oraz choroby współistniejące. Przedstawione opisy przypadków wskazują na potrzebę uwzględnienia eozynofilowego zapalenia przełyku w diagnostyce różnicowej objawów chorobowych z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Wstęp

Eozynofilowe zapalenie przełyku (*eosinophilic esophagitis* – EoE) jest przewlekłą chorobą charakteryzującą się nacieczeniem przez komórki kwasochłonne błony śluzowej przełyku. Rozpoznanie choroby opiera się na stwierdzeniu objawów klinicznych, 15 i więcej komórek kwasochłonnych w polu widzenia (> 15 wpw, *high power field* – HPF), preparatu z błony śluzowej przełyku oraz wykluczeniu innych przyczyn zwiększonej liczby komórek kwasochłonnych [1]. W piśmiennictwie pediatrycznym podkreśla się gwałtowne zwiększenie częstości występowania tej choroby u dzieci w ostatnich 2 dekadach. W szpitalu dziecięcym w Filadelfii w 1994 r. rozpoznano 2, natomiast w 2003 r. aż 72 przypadki tej choroby [2]. Obserwacje te potwierdzają doniesienia z Australii i Szwajcarii, jednak najwięcej ze Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej [3–6]. Lee i wsp. [7] w badaniach retrospektywnych analizowali

Abstract

Eosinophilic esophagitis is a chronic inflammatory disease of the esophagus in children with failure to thrive, dysphagia and abdominalgia. In histopathologic studies of esophageal mucosa the number of eosinophils exceeds 15 in HPF. In the study a clinical picture of the disease in five children aged from 2.5 to 18 years has been presented. Attention was paid to clinical symptoms depending on the age, seasonal diagnosis, allergy, endoscopic and histologic changes, abnormalities in diagnostic tests and coexisting diseases. Presented cases indicate for the necessity of considering of eosinophilic esophagitis in differential diagnosis of clinical symptoms in the upper part of alimentary tract.

wszystkie biopaty przełyku pochodzące od dzieci i młodzieży poniżej 21 lat w dwóch przedziałach czasowych, tj. w latach 1980–1988 i 2000–2002. Autorzy wykazali statystycznie istotne zwiększenie częstości zapalenia przełyku w latach 2000–2002 ($p = 0,02$), przy braku statystycznie istotnego zwiększenia liczby eozynofili w błonie śluzowej przełyku.

W obrazie klinicznym EoE najczęściej występują zaburzenia połykania, uwięźnięcie pokarmu w przełyku i bóle w klatce piersiowej. U małych dzieci obserwuje się zwykle trudności w karmieniu, wymioty i niedobór masy ciała, natomiast u dzieci w wieku szkolnym – zaburzenia połykania, bóle brzucha i w klatce piersiowej [1, 6]. Noel i wsp. [6], analizując EoE u dzieci, podkreśla jego występowanie w każdym wieku oraz zróżnicowanie objawów klinicznych w zależności od wieku. W badaniu endoskopowym stwierdza się cechy zapalenia błony śluzowej przełyku w postaci obrzęku, zatarcia

rysunku naczyniowego, zmiany wysiękowe z białymi nalotami i grudkami, podłużne bruzdowanie, występowanie okrężnych fałdów błony śluzowej wpuklających się do światła przełyku, rzadziej obecność przegrody błoniastej oraz zwężenia [1].

Etiologia choroby nie została dotychczas wyjaśniona. Możliwy jest związek między odpowiedzią immunologiczną błony śluzowej przełyku a działaniem alergenów wziewnych i pokarmowych. Mishra i wsp. [8] wykazali nacieczenie eozynofilami błony śluzowej przełyku po donosowej ekspozycji *Aspergillus fumigatus* u myszy. Fogg i wsp. [9] opisali młodą kobietę z ciężkim zaostrzeniem EoE w okresie pylenia i całkowitym ustąpieniem objawów w okresie zimowym. Inni autorzy zwracają uwagę na zwiększenie liczby przypadków EoE u dzieci i dorosłych wiosną w porównaniu zimą [10, 11].

W piśmiennictwie polskim ukazały się pojedyncze doniesienia na temat EoE u dzieci [12–14]. Podjęte zostały przez pediatrów wielośrodkowe badania dotyczące oceny częstości występowania tej choroby u dzieci w Polsce, których wyniki będą znane w 2010 r.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie analizy klinicznej EoE u 5 dzieci w wieku 2,5–18 lat leczonych w klinice przez ostatnie 4 lata oraz zwrócenie uwagi na występowanie tej choroby u dzieci w Polsce.

Tabela I. Wiek, płeć i objawy chorobowe u dzieci z EoE

Table I. Age, sex and clinical symptoms of the patients with EoE

Badany parametr	Pacjenci				
	1	2	3	4	5
wiek [lata]	2,5	5	7	15	18
płeć	ż	m	m	ż	m
niechęć do jedzenia	+				
wymioty/ulewania	+		+		
bóle brzucha	+	+	+	+	
zaburzenia połykania pokarmów stałych	+				+
uczucie zalegania pokarmu w przełyku					+
zatrzymanie pokarmu w przełyku					+
masa ciała (centyle)	3–10	25–50	75–90	25–50	25–50
pora roku, w której wystąpiły objawy chorobowe	wiosna (maj)	zima (lut)	wiosna (maj)	wiosna (kwiecień)	wiosna (maj)
choroby atopowe w rodzinie:					
a) rodzice	–	+	–	–	–
b) rodzeństwo	–	–	–	–	–
c) dziadkowie	–	–	–	–	–

ż – żeńska, m – męska

Opis przypadków

W tab. I–IV zestawiono charakterystykę analizowanych dzieci, objawy kliniczne, endoskopowe i laboratoryjne. Jak wynika z tab. I, EoE rozpoznano u 5 dzieci leczonych w klinice w latach 2005–2008. Wiek dzieci wynosił 2,5–18 lat, natomiast średni 9,5 roku. Chorobę rozpoznano u 3 chłopców i 2 dziewczynek. U 2 dzieci wcześniej rozpoznano pyłkowicę, u 1 dziecka alergię pokarmową i atopowe zapalenie skóry, u 2 dzieci rozpoznano wrodzony niedobór IgA, a u 1 dziecka niedobór IgM. U 1 dziecka z rozpoznaną pyłkowicą i niedoborem IgA oboje rodziców chorowało na pyłkowicę, alergię pokarmową i nietolerancję leków. U 3 dzieci z powodu podejrzenia choroby refluksowej przełyku stosowano inhibitory pompy protonowej (IPP), z niewielką poprawą. U 4 dzieci objawy chorobowe wystąpiły w okresie wiosennym, a u 1 dziecka zimą. U jednego 2,5-letniego dziecka stwierdzono niedobór masy ciała.

W badaniu endoskopowym górnego odcinka przewodu pokarmowego zaobserwowano zmiany zapalne

Tabela II. Ocena endoskopowa przełyku, żołądka, dwunastnicy u dzieci z EoE

Table II. Endoscopic findings of the oesophagus, stomach and duodenum of the patients with EoE

Badanie endoskopowe	Pacjenci				
	1	2	3	4	5
przełyk:					
a) zapalenie błony śluzowej	+	+	+	+	+
b) granulowanie błony śluzowej	+	+	+		+
c) zmiany wysiękowe – z białymi nalotami	+				+
d) podłużne bruzdowanie	+			+	+
e) pierścienie okrężne <i>trachea like</i>		+	+	+	+
f) przegroda błoniasta					+
g) linia Z	zatarta			zatarta	zatarta
żołądek – antrum:					
a) stan zapalny błony śluzowej	+	+	+	+	+
b) <i>H. pylori</i>	ujemny		ujemny	+	ujemny
żołądek – trzon:					
a) stan zapalny błony śluzowej	+	+			
dwunastnica:					
a) stan zapalny błony śluzowej	+	+			

błony śluzowej przełyku, grudki z wysiękiem i białymi nalotami u 2 dzieci, pierścienie okrężne u 4 dzieci oraz podłużne bruzdowanie u 3 dzieci. U 1 pacjenta stwierdzono zmiany zapalne błony śluzowej części przedodźwiernikowej żołądka, u 2 dzieci zmiany zapalne trzonu

Tabela III. Ocena badania histologicznego wycinków przełyku, żołądka, dwunastnicy
Table III. Histologic studies of esophagus, stomach and duodenum

Badanie histologiczne	Badane dzieci				
	1	2	3	4	5
przełyk:					
a) <i>Esophagitis chronica</i>	+	+	+	+	+
b) liczba eozynofili (wpw):					
• w części górnej	0	0	nb	0	0
• w części dolnej	20	100	30	80	30
żołądek – antrum:					
a) przewlekłe zapalenie błony śluzowej	+	+	+	+	+
b) liczba eozynofili (antrum)	0	0	0	0	0
c) zakażenie <i>H. pylori</i>				+	
żołądek – trzon:					
a) zapalenie błony śluzowej	+	+	+	+	+
b) liczba eozynofili	0	0	0	0–4	0
dwunastnica:					
a) przewlekłe zapalenie błony śluzowej	+	+	+	+	
b) liczba eozynofili	0	0	0	0–8 wpw	0
c) skala Marsha	0	0	0	0	0

i dwunastnicy, a u 1 dziecka zakażenie *Helicobacter pylori*. Za pomocą badania histopatologicznego rozpoznano przewlekłe zapalenie błony śluzowej przełyku, żołądka i dwunastnicy, zwiększoną liczbę eozynofili 20–100 wpw w dolnym odcinku przełyku i brak eozynofili w górnej części przełyku. U 1 dziecka stwierdzono ponadto eozynofile w trzonie żołądka (0–4 wpw) i dwunastnicy (0–8 wpw).

W badaniu pH-metrycznym przełyku wykonanym u 4 dzieci tylko w jednym przypadku wykazano zwiększoną liczbę refluksów kwaśnych. Z innych badań u 2 dzieci stwierdzono zwiększoną liczbę komórek kwasochłonnych we krwi obwodowej, u 4 dzieci zwiększone stężenie IgE całkowitej w surowicy oraz u 1 dziecka dodatnie testy skórne z alergenami pokarmowymi.

Z innych chorób (tab. V) u 2 dzieci rozpoznano pyłkowicę, u 2 dzieci alergię pokarmową, a u 1 dziecka atopowe zapalenie skóry i nietolerancję laktozy.

W leczeniu u wszystkich dzieci zastosowano dietę eliminującą najczęściej występujące alergeny pokarmowe – flutikazon u 2 dzieci, dichlorowodorek cetyryzyny u 2 dzieci, kromoglikan sodowy u 1 dziecka oraz inhibitory pompy protonowej u 3 dzieci (tab. VI).

Omówienie

Częstość występowania EoE u dzieci nie jest dokładnie znana. Według Noela i wsp. [6] częstość tej choroby w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej wynosi ok. 1/10 tys. W innych badaniach zwraca się uwagę na zwiększenie częstości rozpoznawania EoE w ostatnich dekadach zarówno u dzieci, jak i pacjentów dorosłych [1, 2, 11, 15]. Dotychczas nie przeprowadzono do-

Tabela IV. Wyniki pozostałych badań diagnostycznych u pacjentów z EoE
Table IV. Results of the remaining diagnostic studies

Nazwa badania	Pacjenci				
	1	2	3	4	5
24-godzinna pH-metria przełyku	prawidłowa	zwiększona liczba refluksów kwaśnych	prawidłowa	nb	prawidłowa
RTG kontrastowe przełyku	bez zmian	bez zmian	nb	nb	bez zmian
badanie izotopowe opróżniania żołądka	nb	nb	nb	nb	prawidłowe
manometria przełyku	nb	nb	nb	nb	prawidłowa
eozynofilia obwodowa [%]	6,1	7,6	2,3	19,0	18,0
całkowite IgE sur. [U/ml]	31,5	276	240	74,4	882
specyficzne IgE:					
a) wziewne	nb	dodatnie	ujemne	nb	dodatnie
b) pokarmowe	nb	ujemne	ujemne	nb	ujemne
testy skórne pokarmowe (<i>prick skin tests</i>)	ujemne	dodatnie	ujemne	ujemne	ujemne
atopowe testy płatkowe (<i>atopic patch tests</i>)	ujemne	ujemne	ujemne	nb	nb

nb – nie badano

kładnych badań dotyczących częstości występowania tej choroby. Ustalenie dokładnej częstości jest trudne, gdyż przy badaniu gastroduodenoskopowym nie zawsze pobierane są wycinki błony śluzowej przełyku, szczególnie u małych dzieci, a często pobierany jest tylko jeden wycinek, co ogranicza rozpoznanie EoE do 55% przypadków [16]. Również objawy chorobowe często nie są w pełni wyrażone, szczególnie w początkowej fazie. Należy zaznaczyć, że podobne objawy kliniczne, jakie występują w EoE, obserwowano przy znacznie mniejszej liczbie lub braku eozynofili w przełyku. U tych chorych dopiero w kolejnej biopsji wykonanej po kilku miesiącach obserwowano zwiększenie liczby eozynofili w biopsjach z przełyku. Almansa i wsp. [11] wykazali sezonowość występowania EoE u pacjentów dorosłych i podkreślają potencjalną rolę alergenów wziewnych w patogenezie choroby. U opisanych przez autorów niniejszej pracy pacjentów również stwierdzono sezonowość zachorowań. U 4 z 5 dzieci rozpoznanie choroby ustalono w maju i kwietniu, u 1 dziecka w lutym, lecz pacjent ten miał dodatkowo stwierdzoną alergię pokarmową i pyłkowicę. Według Noela i wsp. [6] u dzieci chorobę rozpoznaje się w każdym wieku, a objawy chorobowe zależą zarówno od wieku, jak i czasu trwania choroby dziecka. W badaniach własnych u 2,5-letniego pacjenta obserwowano niechęć do jedzenia, wymioty, bóle brzucha, zaburzenia połykania oraz niedobór masy ciała, natomiast u 18-letniego pacjenta zaburzenia połykania, uczucie zalegania pokarmu i zatrzymanie pokarmu w przełyku przy prawidłowym rozwoju fizycznym. Obserwacje własne są więc zgodne z wynikami badań innych autorów, którzy podkreślają zróżnicowanie objawów chorobowych w zależności od wieku dziecka [6].

W rozpoznawaniu tej choroby poza badaniem endoskopowym i ewentualnie badaniem radiologicznym ważną rolę u dzieci starszych może odgrywać endoultrasonografia, która pozwala na szczegółową ocenę poszczególnych warstw ściany przełyku i wykazanie przerostu błony śluzowej przełyku [17].

W diagnostyce różnicowej należy wykluczyć chorobę refluksową przełyku, w której również występują eozynofile w błonie śluzowej przełyku. W omawianych przypadkach u 1 dziecka wykazano w 24-godzinnej pH-metrii przełyku zwiększoną liczbę refluksów kwaśnych. U tego pacjenta w błonie śluzowej przełyku stwierdzono bardzo dużą liczbę komórek kwasochłonnych typową dla EoE, niecharakterystyczną dla choroby refluksowej przełyku [1].

Leczenie EoE powinno być dostosowane do każdego przypadku. W przypadkach z towarzyszącą alergią należy stosować dietę z eliminowaniem najważniejszych alergenów, a nawet dietę elementarną. W badaniach dotyczących liczby eozynofili w przełyku wyko-

Tabela V. Choroby współistniejące i stosowane leczenie dzieci z EoE

Table V. Diseases coexisting and treatment in children with EoE

Choroby współistniejące	Pacjenci				
	1	2	3	4	5
pyłkowica		+			+
deficyt IgA	+	+			
deficyt IgM					+
alergia pokarmowa		+	+		
atopowe zapalenie skóry			+		
nietolerancja laktozy			+		

Tabela VI. Stosowane leczenie dzieci z EoE

Table VI. Treatment in children with EoE

Leczenie	Pacjenci				
	1	2	3	4	5
dieta eliminacyjna	+	+	+	+	+
flutikazon			+		+
kromoglikan sodowy					+
inhibitor pompy protonowej		+	+	+	
dichlorowodorek cetyryzyny		+	+		

nanych po stosowaniu takiej diety wykazano zmniejszenie liczby komórek kwasochłonnych w nacieku zapalnym [18]. W terapii znalazły zastosowanie leki przeciwhistaminowe, kromony, glikokortykosteroidy wziewne oraz stosowane ogólnie. Do nowych możliwości leczenia należy zaliczyć przeciwciała monoklonalne przeciw IL-5 (mepolizumab), przeciw IgE (omalizumab) oraz inhibitor leukotrienów (montelukast) [1]. W przypadkach zwężenia przełyku lub występowania błon przełykowych konieczne jest jego poszerzenie. W prezentowanych przypadkach przebieg choroby był łagodny. Pod wpływem zastosowanej terapii uzyskano cofnięcie się objawów chorobowych. Pacjenci znajdują się pod opieką lekarską kliniki.

Piśmiennictwo

1. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al.; First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium (FIGERS) Subcommittees. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133: 1342-63.
2. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1198-208.
3. Cherian S, Smith NM, Forbes DA. Rapidly increasing prevalence of eosinophilic oesophagitis in Western Australia. *Arch Dis Child* 2006; 91: 1000-4.

4. Gill R, Durst P, Rewalt M, et al. Eosinophilic esophagitis disease in children from West Virginia: a review of the last decade (1995-2004). *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2281-5.
5. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 30-6.
6. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004; 351: 940-1.
7. Lee JJ, Baker RD, Khan AR, Baker SS. Childhood esophagitis: then and now. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 37-40.
8. 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.
9. Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 796-7.
10. Wang FY, Gupta SK, Fitzgerald JF. Is there a seasonal variation in the incidence or intensity of allergic eosinophilic esophagitis in newly diagnosed children? *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 451-3.
11. Almansa C, Krishna M, Buchner AM, et al. Seasonal distribution in newly diagnosed cases of eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 828-33.
12. Pytrus T, Iwańczak B, Salmaan IR, et al. Eozynofilowe zapalenie przełyku, przyczyna zaburzeń połykania u 18-letniego chłopca – opis przypadku. *Pol Merk Lek* 2007; 22: 41-4.
13. Iwańczak B, Kofla A. Eozynofilowe zapalenie przełyku: patofizjologia, objawy kliniczne, rozpoznanie i leczenie. *Gastroenterol Pol* 2007; 14: 35-9.
14. Iwańczak B. Eozynofilowe zapalenie przełyku u dzieci i dorosłych – nowe wyzwania diagnostyczno-terapeutyczne XXI wieku. *Fam Med Prim Care Rev* 2008; 10: 853-60.
15. Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 418-9.
16. Prasad GA, Talley NJ. Eosinophilic esophagitis in adults. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37: 349-68.
17. Fox VL, Nurko S, Teitelbaum JE, et al. High resolution EUS in children with eosinophilic “alergic” esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 30-6.
18. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouvas CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 777-82.