

Jakub Milczarek, Anita Kurlenda, Katarzyna Ziobro, Bartosz Ostrowski

Eozynofilowe zapalenie przełyku – objawy, diagnostyka, leczenie

Eosinophilic oesophagitis – symptoms, diagnosis and treatment

Oddział Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. prof. Kornela Gibińskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Katowice, Polska

Adres do korespondencji: Bartosz Ostrowski, Oddział Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. prof. Kornela Gibińskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, e-mail: bartoszostrowski8@gmail.com

ORCID iDs

1. Jakub Milczarek <https://orcid.org/0000-0002-4099-0999>
2. Anita Kurlenda <https://orcid.org/0000-0002-9113-9539>
3. Katarzyna Ziobro <https://orcid.org/0000-0002-8156-9383>
4. Bartosz Ostrowski <https://orcid.org/0000-0003-2216-3276>

Streszczenie

Eozynofilowe zapalenie przełyku to złożona i wieloczynnikowa choroba będąca jedną z głównych przyczyn dysfagii wśród dzieci i dorosłych. U podłoża tego schorzenia leżą proces zapalny oraz wpływ chorób alergicznych. W patogenezie eozynofilowego zapalenia przełyku główną rolę odgrywają aktywowane alergenem limfocyty Th₂, eozynofile oraz interleukiny 4, 5 i 13. Wiodącymi objawami są trudności z połykaniem, zwłaszcza suchych pokarmów, i związane z tym wydłużenie czasu przeżuwania oraz epizody uwięźnięcia kęsów w przełyku, często wymagające leczenia endoskopowego. U dzieci występują nudności, wymioty, bóle brzucha, drażliwość i odmowa przyjmowania pokarmów. Częstość występowania eozynofilowego zapalenia przełyku w ostatnich latach znacząco wzrasta i obecnie szacuje się, że u dorosłych wynosi około 42,2/100 000 rocznie. Złotym standardem diagnostycznym jest badanie endoskopowe i histopatologiczne nie mniej niż sześciu biopsatów pobranych z dwóch różnych odcinków przełyku. W celu obiektywizacji oceny w endoskopii wykorzystuje się punktację EREFS, natomiast w badaniu histopatologicznym skalę EoE HSS. W terapii eozynofilowego zapalenia przełyku podstawowe znaczenie ma leczenie farmakologiczne i dietetyczne. Najczęstsze zastosowanie mają inhibitory pompy protonowej oraz glikokortykosteroidy. Do uzyskania trwałej remisji histologicznej i klinicznej w istotny sposób przyczyniają się diety pozbawione wybranych alergenów pokarmowych. W przypadku wystąpienia trwałych zmian strukturalnych w obrębie przełyku należy rozważyć leczenie endoskopowe i/lub chirurgiczne.

Słowa kluczowe: eozynofilowe zapalenie przełyku, diagnostyka, leczenie

Abstract

Eosinophilic oesophagitis is a complex multifactorial disorder and one of the leading causes of dysphagia in children and adults. An allergen-mediated inflammatory response is the underlying cause of this disease. Allergen-activated Th₂ cells, eosinophils and interleukins 4, 5 and 13 play a major role in the pathogenesis of eosinophilic oesophagitis. Difficulties swallowing, especially dry food, and the related increase in chewing time, as well as episodes of oesophageal food impaction, often requiring endoscopic treatment, are the leading symptoms. Children develop nausea, vomiting, abdominal pain, irritability and reluctance to consume foods. The incidence of eosinophilic oesophagitis has increased dramatically in recent years and is now estimated at approximately 42.2/100,000 per year in adults. Endoscopy followed by histopathological examination of at least six biopsy specimens taken from two different sections of the oesophagus is the gold diagnostic standard. The eosinophilic oesophagitis endoscopic reference score (EREFS) is used for endoscopy and the eosinophilic oesophagitis histologic scoring system (EoE HSS) is used for histopathology to objectify the assessment. Pharmacological and dietary therapies are of primary importance in eosinophilic oesophagitis. Proton pump inhibitors and glucocorticoids are most commonly used. Allergen-free diets significantly contribute to the achievement of permanent histological and clinical remission. In the case of permanent oesophageal remodelling, endoscopic and/or surgical treatment should be considered.

Keywords: eosinophilic oesophagitis, diagnosis, treatment

WSTĘP

Eozynofilowe zapalenie przełyku (EZP) to choroba mająca charakter przewlekłego stanu zapalnego obejmującego różne warstwy ściany przełyku. Schorzenie to uznawane jest za jedną z dominujących przyczyn dysfagii i zalegania pokarmu w przełyku u osób dorosłych, a także zaburzeń prawidłowego przyjmowania pokarmu u dzieci. Patogeneza EZP jest złożona i wieloczynnikowa, obejmująca przyczyny genetyczne, immunologiczne i środowiskowe^(1,2). Istotnym uwarunkowaniem są wysokie stężenia immunoglobuliny klasy E (IgE) oraz współwystępujące uczulenia na alergeny pokarmowe (około 75%) i wziewne (około 73%). Choroby atopowe są obecne u 2/3 pacjentów z EZP⁽³⁻⁵⁾.

W przebiegu EZP wskutek ekspozycji na alergen dochodzi do odpowiedzi aktywowanych komórek Th₂, co powoduje migrację eozynofili i naciekanie przez nie błony śluzowej. Mediatorami odgrywającymi istotną rolę w inicjacji szlaku sygnałowego związanego z Th₂ są interleukiny (IL) 4 i 13. Szczególne znaczenie ma IL-13, której stężenie w przełyku w trakcie aktywnej choroby może być podwyższone nawet 16-krotnie. Interleukina ta stymuluje wydzielanie przez eozynofile chemokiny – eotaksyny 3 oraz enzymu proteolitycznego – kalpainy 14, które odpowiadają za procesy przebudowy i zmiany architektury nabłonka, a nawet całej ściany przełyku^(6,7). Warte uwzględnienia jest również udział IL-5, która pobudza eozynofilopoezę⁽⁸⁾. Przewlekły stan zapalny powoduje dysfunkcję zajętych rejonów przełyku, a także stwarza ryzyko powikłań w postaci włóknienia i w rezultacie zwężenia światła przełyku^(1,9).

Ze względu na podobieństwo objawów istotnym aspektem klinicznym jest różnicowanie EZP z chorobą refluksową przełyku (*gastroesophageal reflux disease*, GERD)⁽¹⁰⁾. Należy przy tym pamiętać, że obie jednostki chorobowe mogą także ze sobą współistnieć. Ponadto istnieją hipotezy zakładające udział refluksu żołądkowo-przełykowego w indukowaniu EZP. Proponowany mechanizm obejmuje utratę integracji błony śluzowej przełyku i wtórne wydłużenie czasu ekspozycji na alergeny zawarte w cofającej się do przełyku treści pokarmowej⁽¹¹⁾. U małej grupy pacjentów EZP może się rozwijać na podłożu chorób genetycznych tkanki łącznej, takich jak zespół Marfana, zespół Loeysa–Dietza czy zespół Ehlersa–Danlosa. Chociaż taka forma współwystępowania EZP z zaburzeniami tkanki łącznej dotyczy tylko 1% chorych, to szacuje się, że ryzyko wystąpienia EZP u osób obciążonych tego rodzaju chorobami jest zwiększone nawet około 8-krotnie⁽¹²⁾.

Wśród czynników środowiskowych predysponujących do wystąpienia EZP wymienia się przedwczesny poród, cesarskie cięcie, konieczność intensywnej terapii noworodkowej oraz wczesną ekspozycję na antybiotyki i inhibitory pompy protonowej⁽¹⁾. Przypuszcza się również, że ryzyko EZP mogą zwiększać stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), palenie tytoniu i spożywanie alkoholu, jednak zależności te nie zostały dotychczas w pełni udowodnione⁽¹³⁾.

Częstość występowania EZP w ostatnich latach znacząco rośnie, co może być skutkiem coraz liczniejszych przypadków alergii, ale również rezultatem stosowania doskonalszych

metod diagnostycznych⁽¹⁾. Przypuszcza się jednak, że tempo wzrostu częstości występowania EZP przewyższa możliwości diagnostyczne rozpoznawania tej choroby⁽¹⁴⁾. EZP dotyczy zarówno dzieci, ze szczytem zachorowalności między 5. a 10. rokiem życia, jak i dorosłych, szczególnie w wieku 30–50 lat. Eozynofilowe zapalenie przełyku u przedstawicieli rasy kaukaskiej występuje 3-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet⁽¹⁾. W analizie danych z lat 2008–2011, dotyczących populacji amerykańskiej, średni wiek chorych z rozpoznaniem EZP wynosił 33,5 roku i 65% stanowili mężczyźni. Ponadto pierwszym objawem u 55,8% osób była dysfagia, a u 52,8% stwierdzono co najmniej jedno schorzenie alergiczne⁽¹⁵⁾. W 2014 roku podsumowano dwie dekady doświadczeń związanych z epidemiologią EZP w różnych krajach. Ogólne rozpowszechnienie choroby oszacowano na 50–100/100 000, a częstość występowania na około 10/100 000 nowych przypadków rocznie⁽¹⁶⁾. Zgodnie z obecnymi badaniami populacyjnymi łączna częstość występowania EZP u dorosłych wynosi 7,7/100 000 rocznie. W jednym z najnowszych badań wskazuje się nawet na tak duże rozpowszechnienie EZP jak 42,2/100 000⁽¹⁷⁾.

OBJAWY

Objawy EZP są nieswoiste, przedstawiające przede wszystkim obraz kliniczny zaburzeń czynnościowych przełyku. Szczególnie znamienne są trudności i dyskomfort związany ze spożywaniem suchych pokarmów, co częstokroć wiąże się z wydłużonym czasem przeżuwania i popijaniem jedzenia dużą ilością płynów, a czasem nawet z rezygnacją z konsumpcji. U około 30% dorosłych pacjentów z EZP dochodzi do epizodów uwięźnięcia kęsa pokarmowego, które wymagają ingerencji endoskopowej⁽¹⁸⁾. Ponadto mogą się pojawić zgaga i ból w klatce piersiowej⁽⁹⁾. Ze względu na wymienione dolegliwości EZP obniża jakość życia społecznego chorych, ponieważ trudności w spożywaniu pokarmu często skłaniają pacjentów do unikania jedzenia w towarzystwie innych osób⁽¹⁾.

U dzieci głównymi dolegliwościami są nudności, wymioty, odmowa przyjmowania jedzenia, bóle brzucha, zgaga oraz zaburzenia wzrostu i masy ciała^(1,9). Niezależnie od wieku pacjenta symptomy wskazujące na obecność schorzeń atopowych stanowią istotną poszlakę, która powinna skłonić do przeprowadzenia diagnostyki w kierunku EZP przy współistnieniu innych charakterystycznych objawów tej choroby⁽¹⁸⁾.

DIAGNOSTYKA

Proces diagnostyczny rozpoczyna się w momencie dokładnego zebrania wywiadu lekarskiego, ukierunkowanego na stwierdzenie obecności charakterystycznych objawów, często uzależnionych od wieku pacjenta^(1,19). Istotne jest też współwystępowanie chorób atopowych, także u członków rodziny chorego. Ponadto jeżeli w wywiadzie rodzinnym pojawiają się przypadki EZP, to prawdopodobieństwo występowania tej choroby u pacjenta jest wyższe⁽¹⁹⁾. Następnym krokiem jest wykonanie badania endoskopowego oraz pobranie wycinków z błony śluzowej przełyku do badania

histopatologicznego. Endoskopia wraz z biopsją stanowią złoty standard diagnostyczny oraz jedyną wiarygodną metodę monitorowania skuteczności leczenia EZP^(1,19–21).

Koniecznym elementem diagnostyki różnicowej jest wykluczenie innych przyczyn obecności eozynofili w błonie śluzowej przełyku. Do najważniejszych należą: GERD, eozynofilowe zapalenie żołądka i jelit, zespół hipereozynofilowy, choroby infekcyjne przełyku o etiologii grzybiczej czy wirusowej, choroba Leśniowskiego–Crohna o lokalizacji przełykowej, achalazja wpustu oraz choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (*graft vs. host disease*)^(19,22). W 2012 roku opracowano i zwalidowano metodę endoskopowej oceny zmian obecnych w EZP (Endoscopic Reference Score, EREFS). Wykorzystuje się ją do diagnostyki i oceny ciężkości choroby, a także kwalifikacji do odpowiedniego leczenia (np. występowanie zwężeń czy trachealizacji może wymagać endoskopowego rozszerzania przełyku). W punktacji EREFS ocenia się pięć objawów „dużych”, którymi są: białe wysięki, obrzęk śluzówki, nieruchome pierścienie przełykowe (trachealizacja), podłużne bruzdowania oraz zwężenia. Możliwa jest również ocena objawów „małych”, do których należą m.in. bibułowata błona śluzowa (*crepe paper oesophagus*) oraz objaw „szarpania” (*tug sign*). Pierwszy objaw oznacza dużą kruchość błony śluzowej, ulegającej uszkodzeniu przy przesuwaniu endoskopu w obrębie zwężeń, a drugi odnosi się do konieczności użycia większej siły podczas biopowania śluzówki za pomocą kleszczyków biopsyjnych, co wynika z podnabłonkowego włóknienia. Oba objawy nie zostały umieszczone w punktacji EREFS, ponieważ ich czułość i swoistość nie są wystarczająco duże^(19,20).

Należy zwrócić szczególną uwagę na różnice w obrazie endoskopowym EZP w zależności od wieku chorego. U dzieci stwierdza się przede wszystkim wysięki, podłużne bruzdowania oraz obrzękniętą śluzówkę, natomiast u osób dorosłych zdecydowanie częściej występują trachealizacja oraz zwężenia przełyku. Wraz z wiekiem stopień zwężeń ulega nasileniu, co koreluje ze zwiększoną ilością włókien kolagenowych w badaniu histopatologicznym. Zmniejszenie średnicy światła przełyku poniżej 10 mm występuje u około 38% dorosłych chorych^(19,20).

Wyszczególnione w punktacji EREFS nieprawidłowości są obecne u 90–95% pacjentów z EZP⁽¹⁹⁾, jednak u pewnej grupy chorych, stanowiącej nawet 25% przypadków, obraz endoskopowy nie ujawnia żadnych zmian. Niezależnie od braku makroskopowych cech procesu patologicznego przy podejrzeniu EZP należy przystąpić do pobrania wycinków błony śluzowej^(1,23). Müller i wsp. u 9% pacjentów z pierścieniem Schatzkiego stwierdzili w badaniu histopatologicznym EZP mimo braku endoskopowych cech tej choroby. Do oceny zwężeń przełyku, których nie można uwidocznnić za pomocą endoskopii, można wykorzystać radiografię górnego odcinka przewodu pokarmowego z użyciem siarczanu baru (barytu) jako środka kontrastowego lub nowszą metodę – planimetrię impedancyjną wysokiej rozdzielczości (urządzenie o nazwie EndoFLIP)^(1,24).

Dla celów diagnostycznych pobiera się nie mniej niż sześć bioptatów z co najmniej dwóch różnych części przełyku, najczęściej z jego odcinków proksymalnego i dystalnego, preferując miejsca zmienione makroskopowo, jeśli takowe występują.

Opisany sposób pobierania wycinków jest uwarunkowany heterogennością w występowaniu zmian zapalnych w obrębie błony śluzowej przełyku na całej jego długości. Wycinki z części proksymalnej i dystalnej należy umieścić w osobnych pojemnikach z formaldehydem jako utrwalaczem⁽²³⁾.

W badaniu histopatologicznym opisuje się szereg zmian charakterystycznych dla EZP. Najważniejsze dla ustalenia rozpoznania jest jednak stwierdzenie obecności nacieków eozynofilowych, zatem każdy z wycinków po pocięciu mikrotomem i wybarwieniu powstałych skrawków parafinowych za pomocą hematoksyliny i eozyny musi zostać oceniony pod kątem zagęszczenia komórek kwasochłonnych. Ilościowej oceny dokonuje się w preparacie mikroskopowym, w którym liczba eozynofili jest największa. Rozpoznanie EZP określa obecność co najmniej 15 eozynofili w polu widzenia przy dużym, tzn. 400-krotnym, powiększeniu (powiększenie okularu 40×). Z uwagi na używanie w pracowniach patomorfologicznych na całym świecie różnych modeli mikroskopów zaleca się przedstawienie wyniku w postaci jednostek wyrażających gęstość granulocytów kwasochłonnych (eos/mm^2)^(19,23).

Na potrzeby histopatologicznej oceny stopnia nasilenia choroby i oceny skuteczności leczenia stworzono skalę EoE HSS (Eosinophilic Esophagitis Histologic Scoring System). Oprócz gęstości eozynofili za jej pomocą oceniane są następujące parametry: hiperplazja błony podstawnej, eozynofilowe mikroropnie (tzn. skupiska co najmniej czterech granulocytów), warstwowe nakładanie się eozynofili, poszerzenie przestrzeni międzynabłonkowych, zmiany strukturalne nabłonka powierzchniowego, włóknienie w obrębie blaszki właściwej błony śluzowej oraz dyskeratoza komórek nabłonkowych, czyli keratynizacja pojedynczych komórek poniżej warstwy rogowej, gdzie fizjologicznie rogowacenie nie powinno występować. Każdy z elementów skali EoE HSS oceniany jest w skali od 0 do 3 punktów⁽¹⁹⁾.

Oprócz badania endoskopowego i histopatologicznego do oceny aktywności choroby można się posłużyć badaniem molekularnym (EoE Diagnostic Panel, EDP) oraz kwestionariuszem oceniającym jakość życia pacjenta. Dla osób dorosłych opracowano dwa kwestionariusze: The Adult Eosinophilic Esophagitis Activity Index PRO (EEAI) oraz The Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ). Do oceny populacji pediatrycznej wykorzystuje się kwestionariusz The Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score. Należy jednak pamiętać, że kwestionariusze pełnią funkcję wspomagającą proces diagnostyczno-leczniczy, a ich wartość kliniczna w ocenie nasilenia choroby jest niewielka^(1,19,20). Badanie molekularne – EDP obecnie wykorzystywane jest głównie jako narzędzie badawcze. Polega ono na ocenie za pomocą multipleksowej ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy (*multiplex quantitative polymerase chain reaction, qPCR*) ekspresji 96 genów biorących udział w patomechanizmie EZP^(1,19). Według najnowszych badań metoda ta wymaga pobrania tylko jednego wycinka z przełyku, co czyni ją mniej obciążającą przy zachowaniu porównywalnej lub nawet wyższej wartości diagnostycznej od tradycyjnego badania histopatologicznego. Co więcej, na wynik badania molekularnego

nie ma wpływu miejsce pobrania wycinka. Wyniki tych analiz są niezwykle obiecujące, jeśli chodzi o nowoczesne podejście diagnostyczne nie tylko do EZP, ale także do innych chorób zapalnych w obrębie przewodu pokarmowego⁽²⁵⁾.

Obecnie trwają intensywne badania nad nowymi metodami diagnostycznymi, minimalnie inwazyjnymi i mniej uciążliwymi dla pacjenta. Takimi metodami są test sznurkowy (Esophageal String Test, EST) oraz Cytosponge. W badaniu EST pacjent połyka kapsułkę zawieszoną na sznurku. Część sznurka pozostaje w jamie ustnej pacjenta, a pozostała część trafia do przełyku, gdzie kapsułka po rozpuszczeniu uwalnia pozostały fragment sznurka (w Cytosponge zamiast sznurka używana jest szczoteczka). Po godzinie zestaw jest usuwany z przełyku i analizowany. W czasie tego badania dochodzi do absorpcji różnych mediatorów reakcji zapalnej^(1,19,21,26). Stężenia białek związanych z eozynofilami (*eosinophil-associated protein*, EAP), takich jak eotaksyna 2 i 3 oraz główne białko zasadowe, były zbliżone w materiałach uzyskanych z EST i tradycyjnej biopsji, jak również korelowały z gęstością eozynofiliów tkankowych (eos/mm²). Pacjenci wyraźnie preferowali metodę EST jako mniej obciążającą. Technika ta mogłaby posłużyć jako metoda badań przesiewowych w populacji pediatrycznej. Poszukuje się również specyficznych dla EZP biomarkerów we krwi oraz w innych płynach ustrojowych^(19,26).

LECZENIE

Podstawowe cele leczenia EZP obejmują kontrolę nad przebiegiem choroby i zapobieganie występowaniu powikłań. Zmierzają zatem do uzyskania remisji klinicznej, a następnie histologicznej w obrębie zajętych odcinków przełyku. W literaturze zwraca się uwagę na zindywidualizowany charakter terapii skojarzonej, złożonej z leczenia farmakologicznego, dietetycznego oraz endoskopowego i chirurgicznego, określanej akronimem 3D (*Drugs, Diet, Dilation*)^(27–30).

Inhibitory pompy protonowej

Postępowanie farmakologiczne obejmuje stosowanie kilku grup leków dobieranych w zależności od wstępnej oceny ich skuteczności. Podstawową grupę leków stanowią inhibitory pompy protonowej (IPP), których wykorzystywanie przynosi korzyści na kilku płaszczyznach. Po pierwsze, poprzez zwiększanie pH kwasu żołądkowego redukowany jest jego destrukcyjny wpływ na błonę śluzową przełyku. Pozwala to zmniejszyć ekspozycję na alergen pokarmowy, jak również dolegliwości bólowe związane z refluksiem^(27,28,31). Po drugie, wykazano przeciwwapalny wpływ IPP na EZP w wyniku hamowania odpowiedzi immunologicznej, w której uczestniczą limfocyty Th₂ i eotaksyna 3^(31–33). W dostępnych publikacjach sugeruje się stosowanie standardowych dawek IPP dwa razy dziennie u dorosłych i 1–2 mg/kg u dzieci. W badaniach przeprowadzonych u dzieci poprawa kliniczna i histologiczna następowała w ciągu 8 tygodni leczenia. Stosowanie terapii podtrzymującej przez kolejne 12 miesięcy w najniższej skutecznej dawce wciąż pozwalało uzyskiwać zadowalające efekty^(19,34).

Metaanaliza badań przeprowadzonych wśród dzieci i dorosłych wskazuje, że podczas stosowania IPP remisję kliniczną uzyskuje 60,8%, a remisję histologiczną 50,5% pacjentów. Ponadto stwierdzono nieznaczną przewagę w stosowaniu IPP dwa razy dziennie w porównaniu z dawką jednorazową⁽³⁵⁾.

Glikokortykosteroidy

Kolejną grupę leków o dowiedzionej skuteczności w terapii EZP stanowią glikokortykosteroidy (GKS). Zwykle zaleca się 1 mg budezonidu (*p.o.*) lub 800 µg flutykazonu (*p.o.* lub wziewnie) dwa razy dziennie^(27,28). Badania wskazują, że większą skuteczność wykazuje preparat na bazie budezonidu i sukralozy (doustny lepki budezonid – *oral viscous budesonide*, OVB), cechujący się większą lepkością zawiesiny, co z kolei przekłada się na dłuższy kontakt leku ze zmienioną chorobowo błoną śluzową^(27,36). Stosowanie GKS pozwala na uzyskanie poprawy klinicznej i remisji histologicznej, co oznacza poprawę elastyczności ścian przełyku oraz skrócenie czasu tranzytu pokarmu przez przełyk. Przyjmuje się, że terapię podtrzymującą należy prowadzić do uzyskania „głębokiej remisji” trwającej 6 miesięcy lub dłużej, chociaż badania wskazują na duże ryzyko nawrotu po zakończeniu leczenia^(19,34). Wśród efektów ubocznych stosowania GKS należy wymienić kandydozę jamy ustnej i przełyku, opryszczkowe zapalenie przełyku oraz niewydolność nadnerczy^(28,37).

Leczenie dietetyczne

Dieta eliminacyjna

Leczenie EZP zakłada stosowanie specyficznych form odżywiania w celu uzyskania poprawy klinicznej. Jedną z takich metod jest dieta z wyłączeniem najczęstszych alergenów pokarmowych. Zazwyczaj dokonuje się usunięcia sześciu (*six food elimination diet*, SFED), czterech (*four food elimination diet*, FFED) lub dwóch (*two food elimination diet*, TFED) rodzajów pokarmów. Dieta eliminacyjna SFED oznacza wykluczenie na 6–8 tygodni z menu pacjenta mleka, jajek, soi, pszenicy, ryb/skorupiaków, orzechów/orzechów ziemnych. Po upływie tego czasu wykonuje się kontrolę endoskopową z biopsją w celu potwierdzenia remisji. Następnie pojedyncze alergeny są ponownie wprowadzane do diety w celu ustalenia na podstawie nawrotu objawów klinicznych i endoskopowych, który produkt jest czynnikiem szkodliwym. Badania wskazują skuteczność tego wariantu diety na poziomie 72%. W diecie eliminacyjnej FFED, kierując się częstością występowania alergii na pokarmy, wyklucza się mleko, jaja, pszenicę i soję/rośliny strączkowe, a w diecie TFED dwa najczęstsze alergeny – mleko i pszenicę. Diety te cechują się niższą skutecznością terapeutyczną, odpowiednio 60% i 43%. Warto dodać, że mleko i pszenica są przyczyną dolegliwości u 50% dorosłych i 74% dzieci^(38–40). Inną modyfikacją diety eliminacyjnej jest metoda *step-up 2-4-6*, która stanowi pewnego rodzaju odwrócenie kolejności postępowania. W tym wypadku leczenie EZP rozpoczyna się zwykle od TFED i w razie konieczności rozszerza na FFED i SFED, aż do momentu

uzyskania poprawy. Szacuje się, że w ten sposób można skrócić czas procesu diagnostyczno-leczniczego o 20%^(40,41).

Celowana dieta eliminacyjna

Metodyka celowanej diety eliminacyjnej zakłada wykluczenie potencjalnych alergenów na podstawie informacji uzyskanych z wywiadu oraz takich badań, jak punktowe lub płatkowe testy skórne, ocena stężenia IgE we krwi lub próby prowokacyjne^(38,41). Skuteczność tak konstruowanej diety eliminacyjnej w uzyskaniu remisji histologicznej szacuje się na około 45%⁽³⁹⁾. W celu zwiększenia odsetka remisji proponuje się też inne metody, wymagające jeszcze dalszych badań. Należą do nich oznaczenie w biopsji przełyku ekspresji IgG4 wraz z testem proliferacji limfocytów lub ostryknięcie przełyku ekstraktami alergenów (*esophageal prick test*, EPT), co pozwala na dostarczenie większej liczby istotnych klinicznie informacji^(41,42).

Dieta elementarna

W diecie elementarnej eliminację potencjalnych alergenów uzyskuje się poprzez stosowanie przemysłowo przygotowanych mieszanek żywieniowych – kombinacji aminokwasowych. W literaturze wskazuje się na wysokie odsetki uzyskiwanych remisji histopatologicznych EZP, sięgające 75% u dorosłych i 90% u dzieci^(27,38,39). Niestety diety elementarne posiadają liczne wady, znacznie zawężające możliwości ich stosowania, do których należą: mało akceptowalny przez chorych smak, wysokie koszty, indukowanie niedoborów żywieniowych i całkowite pozbawienie pacjenta konwencjonalnego pożywienia^(27,43). Z tych względów taka dieta jest wdrażana u małych dzieci, w przypadku konieczności uzyskania szybkiej remisji, w sytuacji braku efektów diety eliminacyjnej lub utrzymywania się przewlekłego stanu zapalnego w przełyku⁽³⁸⁾.

Metody endoskopowe i chirurgiczne

Konieczność stosowania metod endoskopowych i chirurgicznych zachodzi w przypadku występowania trwałych zmian strukturalnych w obrębie przełyku (remodelingu), tj. włóknienia prowadzącego do utraty elastyczności przełyku oraz zwężeń, a także wzrostu lepkości lub szorstkości błony śluzowej. Zmiany te stanowią przyczyny charakterystycznych, uciążliwych objawów EZP. Postępowanie polega na stopniowej dylatacji zwężeń przełyku, należy jednak zaznaczyć, że mimo uzyskania poprawy w zakresie dysfagii u około 80% chorych leczenie to nie pozwala na eliminację stanu zapalnego i uzyskanie remisji histologicznej^(27,44). Do powikłań leczenia endoskopowego należą ból w klatce piersiowej i perforacja przełyku⁽⁴⁴⁾. Częściowe lub całkowite wycięcie przełyku jest rzadko wykonywane i dotyczy przede wszystkim przypadków wystąpienia poważnych powikłań⁽⁴³⁾.

Inne metody

Obecnie prowadzone są badania nad licznymi preparatami farmakologicznymi, do których zaliczają się omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab, QUAX576,

RPC4046 czy infliksymab, czyli antagoniści receptora CRTH2 dla prostaglandyny D2 lub przeciwciała skierowane przeciw patogenetycznie najistotniejszym immunoglobulinom, interleukinom lub ich receptorom. Ponadto w literaturze pojawiają się doniesienia o zastosowaniu takich substancji, jak montelukast, kromoglikan, 6-merkaptopuryna czy azatiopryna, jednak obecnie leki te nie są rekomendowane^(41,45,46).

PODSUMOWANIE

Eozynofilowe zapalenie przełyku to stosunkowo niedawno opisana jednostka chorobowa, o której wiedza i której świadomość występowania są nadal niewystarczające, mimo że jest to jedno z najczęściej występujących schorzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego. Obserwowany od kilku lat trend wzrostowy występowania EZP prowadzi do nieustannego poszukiwania coraz doskonalszych metod diagnostycznych i terapeutycznych. Niewyjaśniona w pełni etiopatogeneza tej choroby sprawia, że jest ona szczególnie interesującym tematem badań naukowych.

Obecnie metodą z wyboru w diagnostyce EZP pozostaje biopsja endoskopowa. Najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Endoskopii Przewodu Pokarmowego (European Society Gastrointestinal Endoscopy, ESGE) dotyczące postępowania w EZP pozostawiają wiele luk rekomendacyjnych. Nie określono na przykład, czy należy wykonywać kontrolne endoskopie z pobraniem wycinków do oceny mikroskopowej po leczeniu dietą eliminacyjną. Rekomendacje z jednej strony zwracają uwagę, że wystarczającym parametrem oceny skuteczności terapii jest poprawa kliniczna, z drugiej zaś podkreślają rolę endoskopii w wyborze dalszej drogi leczenia. W ten sposób wytyczne pozostawiają pewne pole manewru w wyborze metody oceny odpowiedzi na leczenie lekarzowi na podstawie jego wiedzy i doświadczenia. Z uwagi na przewlekły charakter choroby, a więc i długotrwałość procesu terapii, trwają intensywne badania nad mało inwazyjnymi metodami diagnostycznymi. Jest to szczególnie ważne, gdyż wczesne rozpoznanie choroby pozwala na uzyskanie najlepszych wyników leczenia.

Leczenie EZP stanowi duże wyzwanie, gdyż przewlekły charakter tego schorzenia narzuca konieczność prowadzenia terapii przez całe życie. Obecnie jest ono zindywidualizowane i opiera się przede wszystkim na farmakoterapii przy użyciu IPP i/lub GKS oraz stosowaniu diet eliminacyjnych. Udoskonaleniem leczenia farmakologicznego jest preparat budesonidu z domieszką sukralozy (OBV). Badane są także możliwości stosowania leków biologicznych, jednak obecnie żaden z nich nie przewyższa skutecznością standardowych terapii.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Kanikowska A, Hryhorowicz S, Rychter AM et al.: Immunogenetic, molecular and microbiotic determinants of eosinophilic esophagitis and clinical practice – a new perspective of an old disease. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 10830.
2. Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT et al.; AGA Institute; Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters collaborators: Technical review on the management of eosinophilic esophagitis: a report from the AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 124: 424–440.e17.
3. Biedermann L, Straumann A, Greuter T et al.: Eosinophilic esophagitis – established facts and new horizons. *Semin Immunopathol* 2021; 43: 319–335.
4. Hirano I, Chan ES, Rank MA et al.; AGA Institute Clinical Guidelines Committee; Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters: AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters clinical guidelines for the management of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 124: 416–423.
5. Vinit C, Dieme A, Courbage S et al.: Eosinophilic esophagitis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Arch Pediatr* 2019; 26: 182–190.
6. Kottyan LC, Rothenberg ME: Genetics of eosinophilic esophagitis. *Mucosal Immunol* 2017; 10: 580–588.
7. Davis BP, Stucke EM, Eyad Khorki M et al.: Eosinophilic esophagitis-linked calpain 14 is an IL-13-induced protease that mediates esophageal epithelial barrier impairment. *JCI Insight* 2016; 1: e86355.
8. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES et al.: Pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2018; 154: 333–345.
9. Fernandez-Becker NQ: Eosinophilic esophagitis: incidence, diagnosis, management, and future directions. *Gastroenterol Clin North Am* 2021; 50: 825–841.
10. Karapiperis D, Malmstrom C, Vrakas S et al.: Eosinophilic esophagitis and gastroesophageal reflux disease: an overlapping of clinical, endoscopic and manometric features. *Cureus* 2021; 13: e15774.
11. Katzka DA: The complex relationship between eosinophilic esophagitis and gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis* 2014; 32: 93–97.
12. Rothenberg ME: Molecular, genetic, and cellular bases for treating eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2015; 148: 1143–1157.
13. Koutlas NT, Eluri S, Rusin S et al.: Impact of smoking, alcohol consumption, and NSAID use on risk for and phenotypes of eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus* 2018; 31: 1–7.
14. Dellon ES, Hirano I: Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2018; 154: 319–332.e3.
15. Dellon ES, Jensen ET, Martin CF et al.: Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 589–596.e1.
16. Dellon ES: Epidemiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43: 201–218.
17. Muir A, Falk GW: Eosinophilic esophagitis: a review. *JAMA* 2021; 326: 1310–1318.
18. Rogowska A: [Eosinophilic gastrointestinal disorders]. *Gastroenterol Klin* 2012; 4: 105–116.
19. Hirano I, Dellon ES: Eosinophilic esophagitis. In: Richter JE, Castell DO, Katzka DA et al. (eds.): *The Esophagus*. 6th ed., Wiley-Blackwell, New Jersey 2021: 679–712.
20. Visaggi P, Savarino E, Sciume G et al.: Eosinophilic esophagitis: clinical, endoscopic, histologic and therapeutic differences and similarities between children and adults. *Therap Adv Gastroenterol* 2021; 14: 1756284820980860.
21. Gonsalves NP, Aceves SS: Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 1–7.
22. Furuta GT, Katzka DA: Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2015; 373: 1640–1648.
23. Pouw RE, Barret M, Biermann K et al.: Endoscopic tissue sampling – Part 1: upper gastrointestinal and hepatopancreatobiliary tracts. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline*. *Endoscopy* 2021; 53: 1174–1188.
24. Müller M, Eckardt AJ, Fisseler-Eckhoff A et al.: Endoscopic findings in patients with Schatzki rings: evidence for an association with eosinophilic esophagitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6960–6966.
25. Min S, Shoda T, Wen T et al.: Diagnostic merits of the Eosinophilic Esophagitis Diagnostic Panel from a single esophageal biopsy. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149: 782–787.e1.
26. Venkatesh RD, Dellon ES: This string's attached: the Esophageal String Test for detecting disease activity in eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2020; 159: 2244–2245.
27. Straumann A, Katzka DA: Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2018; 154: 346–359.
28. Gómez-Aldana A, Jaramillo-Santos M, Delgado A et al.: Eosinophilic esophagitis: current concepts in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 4598–4613.
29. Singla MB, Moawad FJ: An overview of the diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *Clin Transl Gastroenterol* 2016; 7: e155.
30. Abe Y, Sasaki Y, Yagi M et al.: Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in clinical practice. *Clin J Gastroenterol* 2017; 10: 87–102.
31. Molina-Infante J, Prados-Manzano R, Gonzalez-Cordero PL: The role of proton pump inhibitor therapy in the management of eosinophilic esophagitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12: 945–952.
32. Zhang X, Cheng E, Huo X et al.: Omeprazole blocks STAT6 binding to the eotaxin-3 promoter in eosinophilic esophagitis cells. *PLoS One* 2012; 7: e50037.
33. Molina-Infante J, Rivas MD, Hernandez-Alonso M et al.: Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia correlates with downregulation of eotaxin-3 and Th2 cytokines overexpression. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 955–965.
34. Nhu QM, Moawad FJ: New developments in the diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2019; 17: 48–62.
35. Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J: Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 13–22.e1.
36. Dellon ES, Sheikh A, Speck O et al.: Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2012; 143: 321–324.e1.
37. Philpott H, Dougherty MK, Reed CC et al.: Systematic review: adrenal insufficiency secondary to swallowed topical corticosteroids in eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 1071–1078.
38. Kuźmiński A, Przybyszewski M, Przybyszewska J et al.: Eosinophilic esophagitis. What diet? How to treat it? The point of view of a gastroenterologist working in a department of allergology. *Prz Gastroenterol* 2021; 16: 318–323.
39. Arias Á, González-Cervera J, Tenias JM et al.: Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2014; 146: 1639–1648.
40. Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J et al.: Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: the 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 1365–1372.
41. Molina-Infante J, Lucendo AJ: Dietary therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142: 41–47.
42. Warners MJ, Terreehorst I, van den Wijngaard RM et al.: Abnormal responses to local esophageal food allergen injections in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2018; 154: 57–60.e2.
43. Akhondi H: Diagnostic approaches and treatment of eosinophilic esophagitis. A review article. *Ann Med Surg (Lond)* 2017; 20: 69–73.
44. Alexander JA: Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis. *Tech Gastrointest Endosc* 2014; 16: 26–31.
45. Stein ML, Collins MH, Villanueva JM et al.: Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1312–1319.
46. Rothenberg ME: Biology and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2009; 137: 1238–1249.