

Hanna Sikorska-Szaflik

Received: 09.01.2016

Accepted: 29.04.2016

Published: 30.09.2016

## Eozynofilowe zapalenie przełyku

### Eosinophilic oesophagitis

I Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Kardiologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław, Polska. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Boznański  
Adres do korespondencji: Hanna Sikorska-Szaflik, I Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Kardiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, ul. Chalubińskiego 2 A, 50-368 Wrocław, tel.: +48 71 770 30 93, faks: +48 71 328 12 06, e-mail: hannasikorska@gmail.com

1<sup>st</sup> Department and Clinic of Paediatrics, Allergology and Cardiology, Wrocław Medical University, Poland. Head: Professor Andrzej Boznański, MD, PhD  
Correspondence: Hanna Sikorska-Szaflik, 1<sup>st</sup> Department and Clinic of Paediatrics, Allergology and Cardiology, Wrocław Medical University, Chalubińskiego 2 A, 50-368 Wrocław, Poland, tel.: +48 71 770 30 93, fax: +48 71 328 12 06, e-mail: hannasikorska@gmail.com

#### Streszczenie

Eozynofilowe zapalenie przełyku jest przewlekłą chorobą przełyku, występującą coraz częściej i rozpoznawaną zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Charakteryzuje się nacieczeniem przez eozynofile błony śluzowej przełyku oraz klinicznymi objawami dysfunkcji przełyku, takimi jak zaburzenia połykania, uwięźnięcie pokarmu, oznaki przypominające chorobę refluksową oporną na leczenie farmakologiczne. Mechanizmy patogenetyczne eozynofilowego zapalenia przełyku nie są do końca poznane. Wskazuje się na możliwe podłoże genetyczne oraz na wpływ czynników środowiskowych. Obraz kliniczny eozynofilowego zapalenia przełyku zmienia się z wiekiem – u niemowląt i małych dzieci objawy są niespecyficzne, co stwarza ryzyko przeoczenia choroby w diagnostyce różnicowej. U dzieci w wieku szkolnym obserwuje się ból brzucha, ból zamostkowy oraz wymioty, a nastolatki najczęściej skarżą się na objawy choroby refluksowej, dysfagię i epizody uwięźnięcia pokarmu. Dysfagia, rzadko obserwowana przed okresem dojrzewania, występuje u większości dorosłych chorych. Rozpoznanie eozynofilowego zapalenia przełyku opiera się na wskaźnikach kliniczno-histopatologicznych. W leczeniu zastosowanie znajdują diety eliminacyjne, miejscowa lub ogólna sterydoterapia oraz endoskopowe poszerzanie przełyku. Z uwagi na przewlekły przebieg i nawrotowy charakter choroby pacjenci wymagają stałej kontroli lekarskiej, doboru odpowiedniej, zindywidualizowanej terapii steroidowej i/lub dietetycznej oraz okresowych kontrolnych badań endoskopowych. W pracy przedstawiono aktualne informacje na temat eozynofilowego zapalenia przełyku. Zamieszczono dane dotyczące epidemiologii, patogenetyki, objawów klinicznych w zależności od wieku pacjenta, zasad diagnostyki i leczenia.

**Słowa kluczowe:** eozynofile, zapalenie przełyku, eozynofilowe zapalenie przełyku

#### Abstract

Eosinophilic oesophagitis is a chronic disease of the oesophagus. It is becoming more and more common and is observed to occur in both children and adults. This disease is characterized by eosinophilic infiltrations in the oesophageal mucus membrane and clinical signs of oesophageal dysfunction, such as swallowing disorders, food impaction and signs resembling refractory reflux disease. Pathogenetic mechanisms of eosinophilic oesophagitis are not known. Genetic and environmental factors are believed to be responsible. The clinical picture changes with age. In infants and young children, symptoms are non-specific, which creates a risk of overlooking the disease in differential diagnosis. School children present with abdominal pain, retrosternal pain and emesis, whereas adolescents usually report symptoms of reflux disease, dysphagia and episodes of food impaction. Dysphagia, which is rarely observed before puberty, occurs in most adults. The diagnosis of eosinophilic oesophagitis is based on clinical and histological findings. Elimination diets, local or systemic steroid therapy and endoscopic oesophageal dilation are used in treatment. Due to the chronic and recurrent nature of the disease, patients require permanent medical care, selection of appropriate and personalised steroid therapy and/or diet as well as periodical endoscopic check-ups. The article presents updated information about eosinophilic oesophagitis. It discusses epidemiology, pathogenesis, clinical signs and symptoms depending on patients' age as well as principles of diagnosis and treatment.

**Key words:** eosinophils, oesophagitis, eosinophilic oesophagitis

## DEFINICJA

**E**ozynofilowe zapalenie przełyku (*eosinophilic oesophagitis*, EoE) jest przewlekłą antygenowo zależną chorobą przełyku. Charakteryzuje się klinicznymi objawami dysfunkcji przełyku i histologicznym zapaleniem z dominacją eozynofiliów. Stanowi jednostkę kliniczno-patologiczną, co oznacza, że do rozpoznania konieczne jest występowanie objawów związanych z dysfunkcją przełyku i jednocześnie zmian w biopsji<sup>(1,2)</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA

Odkąd w 1978 roku Landres i wsp. jako pierwsi opisali przypadek EoE<sup>(3)</sup>, liczba rozpoznań systematycznie wzrasta. Noel i wsp. stwierdzili 4-krotny wzrost częstości występowania EoE u dzieci w latach 2000–2003 w środkowo-zachodnim regionie USA. Jednocześnie określili częstość występowania EoE w populacji dziecięcej na 1:10 000/rok<sup>(4)</sup>. Straumann i Simon przeprowadzili badania w Szwajcarii na populacji dorosłych i stwierdzili wzrost zachorowań na EoE z 2:100 000 do 23:100 000 osób w okresie od 1989 do 2004 roku<sup>(5)</sup>.

Typowy pacjent z EoE to młody mężczyzna rasy kaukaskiej z atopią. Częstość występowania choroby u mężczyzn w stosunku do kobiet wynosi 3:1. U dzieci EoE jest diagnozowane głównie pomiędzy 5. a 10. rokiem życia, u dorosłych najczęściej pod koniec trzeciej dekady życia, przy czym praktycznie wszystkie przypadki są rozpoznawane przed 50. rokiem życia<sup>(6)</sup>. Często chorobie towarzyszą inne schorzenia alergiczne, takie jak astma, alergia pokarmowa, alergiczny nieżyt nosa, atopowe zapalenie skóry<sup>(7)</sup>.

## PATOGENEZA

Mechanizmy patogenetyczne EoE nie są do końca poznane. Na genetyczne podłoże choroby wskazuje częstsze występowanie EoE u osób płci męskiej – być może związane jest to z obecnością nieznaną mutacji w obrębie genu na chromosomie X, obecnego u mężczyzn tylko w jednej kopii<sup>(8)</sup>. Innym przykładem jest występujący u chorych pacjentów polimorfizm pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphism*, SNP) w genie na chromosomie 7., kodującym eotaksinę 3 – ważny czynnik rozwoju EoE<sup>(6)</sup>. O genetycznej predyspozycji może też świadczyć rodzinne występowanie tego schorzenia<sup>(4)</sup>.

Istotną rolę w patogenezie choroby odgrywają także czynniki środowiskowe. W badaniach na myszach udowodniono, że po ekspozycji donosowej na *Aspergillus fumigatus* w błonie śluzowej przełyku pojawiają się eozynofile<sup>(9)</sup>.

EoE jest również związane z występowaniem innych chorób alergicznych, takich jak astma, atopowe zapalenie skóry, alergiczny nieżyt nosa. U pacjentów z EoE wykazano podwyższone stężenie specyficznych IgE w surowicy oraz pozytywne wyniki testów skórnych<sup>(10)</sup>. Fakt, że dieta eliminująca wybrane alergeny z pożywienia zmniejsza nasilenie choroby, również przemawia za alergicznym tłem EoE.

## DEFINITION

**E**osinophilic oesophagitis (EoE) is a chronic antigen-mediated oesophageal disease. It is characterised by clinical signs of oesophageal dysfunction and histological evidence of eosinophil-predominant inflammation. It is a clinical-pathological entity, which means that its diagnosis is based on clinical signs associated with oesophageal dysfunction and changes in biopsy<sup>(1,2)</sup>.

## EPIDEMIOLOGY

Since 1978, when Landres *et al.* first reported a case of EoE<sup>(3)</sup>, the number of diagnoses has been continuously rising. Noel *et al.* observed a 4-fold increase in its prevalence among children in 2000–2003 in the Midwestern USA. They also estimated the prevalence of EoE in children at 1:10,000/year<sup>(4)</sup>. Straumann and Simon conducted studies in the Swiss adult patients and observed an increase in EoE incidence from 2:100,000 to 23:100,000 persons from 1989 to 2004<sup>(5)</sup>.

A typical patient with EoE is a young male of the Caucasian race with atopy. The prevalence of the disease in males versus females is 3:1. In children, EoE is usually diagnosed between the 5<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> year of life whereas in adults, it typically occurs at the end of the third decade of life, and all cases are diagnosed before the 50<sup>th</sup> year of life<sup>(6)</sup>. The disease is frequently accompanied by other allergic conditions, such as asthma, food allergy, allergic rhinitis and atopic dermatitis<sup>(7)</sup>.

## PATHOGENESIS

Pathogenetic mechanisms of EoE remain unknown.

Its genetic background is suggested by more frequent occurrence in males. It is possibly associated with the presence of an unknown mutation on chromosome X, which in males occurs in only one copy<sup>(8)</sup>. Single nucleotide polymorphism (SNP) of a gene on chromosome 7 encoding eotaxin 3, an important factor in EoE development, is another example<sup>(6)</sup>. Moreover, its familial occurrence can also suggest genetic predisposition<sup>(4)</sup>.

Additionally, environmental factors play an important role in the pathogenesis of EoE. Studies on mice have shown that eosinophils appear in the oesophageal mucosa after nasal exposure to *Aspergillus fumigatus*<sup>(9)</sup>.

EoE is also associated with the co-occurrence of other allergic diseases, such as asthma, atopic dermatitis and allergic rhinitis. Patients with EoE have increased specific IgE serum levels and positive skin prick tests<sup>(10)</sup>. The fact that a diet eliminating certain allergens from food reduces the intensity of EoE also attests to its allergic background.

Exposure to airborne or food allergens leads to thymic stromal lymphopoietin (TSLP) production by oesophageal epithelial cells. Oesophageal dendritic cells activated this way induce a Th2-mediated response and lead to an increase

Narażenie na alergen wziewny lub pokarmowy prowadzi do produkcji limfopoetyny zrębu grasicy (*thymic stromal lymphopoietin*, TSLP) przez komórki nabłonka przełyku. Aktywowane w ten sposób komórki dendrytyczne obecne w przełyku indukują odpowiedź Th2-zależną i prowadzą do wzrostu interleukiny 13 (IL-13), a w konsekwencji do zwiększenia stężenia eotaksyny 3 i przez to migracji eozynofiliów z krwi do przełyku. Ważna w patogenezie EoE jest także IL-5, obecna w podwyższonym stężeniu u chorych pacjentów. Indukowana przez IL-13, tak jak ona ma wpływ na migrację eozynofiliów i uwalnianie zawartości ich ziarnistości<sup>(11)</sup>. We wspomnianym badaniu na myszach Mishra i wsp. wykazali, że w przypadku obniżenia stężenia IL-5 zmniejsza się eozynofilia w obrębie błony śluzowej przełyku<sup>(9)</sup>.

W wyniku degranulacji uwalniane jest m.in. główne białko zasadowe MBP, zwiększające reaktywność mięśniówki przełyku oraz prowadzące do degranulacji mastocytów i bazofiliów. W rezultacie wydzielane są prozapalne cytokiny, histamina oraz czynniki wzrostu, np. TGF- $\beta$ , wpływający na włóknienie i remodeling błony śluzowej przełyku, pogorszenie funkcjonowania mięśni gładkich przełyku oraz osłabienie jakości bariery śluzówkowej przełyku<sup>(11)</sup>.

## OBJAWY KLINICZNE

EoE występuje zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Najczęstsze objawy są niespecyficzne i obejmują ból brzucha, dysfagię i wymioty. U pacjentów pediatrycznych objawy zależą od wieku. U niemowląt i małych dzieci pojawiają się trudności z karmieniem, wymioty i niechęć do jedzenia, co może prowadzić do ograniczenia wzrostu i rozwoju fizycznego. U dzieci w wieku szkolnym obserwuje się ból brzucha, ból zamostkowy oraz wymioty, a nastolatki najczęściej skarżą się na objawy choroby refluksowej, dysfagię oraz epizody uwięźnięcia pokarmu<sup>(12,13)</sup>. Dysfagia, rzadko obserwowana przed okresem dojrzewania, występuje u większości dorosłych chorych. Ponadto dorośli pacjenci zgłaszają epizody uwięźnięcia pokarmu, zgagę, bóle w klatce piersiowej. Wielu chorych modyfikuje swoje przyzwyczajenia żywieniowe, by zmniejszyć objawy choroby – unika spożywania pokarmów trudnych do przełknięcia, wydłuża żucie każdego kęsa, zwiększa ilość wypijanych w trakcie jedzenia płynów<sup>(12)</sup>.

## DIAGNOSTYKA

Do zmian obserwowanych w badaniu endoskopowym należą: pierścienie przełyku, przemijające lub utrzymujące się stale (tzw. trachealizacja przełyku), białe wysięki, podłużne bruzdy, pofałdowanie błony śluzowej przypominające karbowaną bibułę, obrzęk, zwężenie światła przełyku. Żaden z objawów nie jest patognomoniczny dla EoE, a jednocześnie prawidłowy wynik badania nie wyklucza choroby<sup>(2)</sup>. Histopatologicznym kryterium wskazującym na występowanie EoE jest obecność w błonie śluzowej eozynofiliów

in interleukin 13 (IL-13), thereby increasing the concentration of eotaxin 3, which entails migration of eosinophils to the oesophagus. Furthermore, IL-5, the level of which is elevated in EoE patients, is also important in the pathogenesis of this disease. As it is induced by IL-13, it also affects eosinophil migration and degranulation<sup>(11)</sup>. In the aforementioned study on mice, Mishra *et al.* demonstrated that a decline in IL-5 decreases eosinophilia within the oesophageal mucosa<sup>(9)</sup>.

Degranulation leads to release of, among others, major basic protein (MBP), which increases the reactivity of the oesophageal mucosa and leads to mast cell and basophil degranulation. This elicits release of pro-inflammatory cytokines, histamine and growth factors, such as TGF- $\beta$  which has an influence on tissue fibrosis, oesophageal mucosa remodeling, deterioration of oesophageal smooth muscle functioning and disruption of the oesophageal mucosal barrier<sup>(11)</sup>.

## CLINICAL PRESENTATION

EoE occurs in both children and adults. The most common signs and symptoms are non-specific and include abdominal pain, dysphagia and emesis. In paediatric patients, the clinical manifestation depends on age. In infants and young children, it includes feeding difficulties, vomiting and loss of appetite, which might lead to growth and development deficits. School children present with abdominal pain, retrosternal pain and emesis, whereas adolescents usually report symptoms of reflux disease, dysphagia and episodes of food impaction<sup>(12,13)</sup>. Dysphagia, which is rarely observed before puberty, occurs in most adults. Moreover, adult patients report episodes of food impaction, pyrosis and chest pain. Many patients modify their eating habits to relieve symptoms; they avoid foods that are difficult to swallow, chew food longer and increase the amount of drinks during meals<sup>(12)</sup>.

## DIAGNOSTIC WORK-UP

Endoscopic findings include: transient or fixed oesophageal rings (so-called oesophageal trachealisation), whitish exudates, longitudinal furrows, mucosal folding resembling crepe paper, oedema and oesophageal narrowing. None of these signs is pathognomonic for EoE, but a normal oesophageal presentation does not rule it out<sup>(2)</sup>.

A pathologic criterion indicating EoE is the presence of eosinophils in the mucus membrane (at least 15 cells per high-power field 400x magnification under light microscopy). In most patients, infiltrates are found over the whole length of the oesophagus. The study conducted by Shah *et al.* shows that when 2 mucosal specimens are collected, a diagnosis can be confirmed in 84% of cases. When 3 samples are obtained, the percentage increases to 97%, and 100% with 6 samples<sup>(14)</sup>. According to guidelines, 2–4 biopsies from two sites, preferably the proximal and distal parts of the oesophagus, should be performed. Once only, in order to rule out

– w liczbie co najmniej 15 komórek w polu widzenia przy powiększeniu 400 razy w mikroskopie świetlnym. U większości chorych nacieki lokalizują się na całej długości przełyku. Shah i wsp. przeprowadzili badanie, z którego wynika, że przy pobraniu 2 wycinków błony śluzowej potwierdzenie rozpoznania uzyskuje się u 84% chorych, przy pobraniu 3 – u 97%, a 6 biopsji pozwala ustalić rozpoznanie u 100% chorych<sup>(14)</sup>. Zgodnie z wytycznymi zalecane są 2–4 biopsje w dwóch miejscach przełyku, najlepiej w proksymalnej i dystalnej jego części. Jednorazowo w celu wykluczenia innych przyczyn EoE należy pobrać wycinki z błony śluzowej żołądka i dwunastnicy. Wskazanie to ma zastosowanie u wszystkich dzieci, natomiast u dorosłych jedynie w przypadku stwierdzenia zmian w obrazie endoskopowym żołądka lub jelita cienkiego bądź występowania objawów związanych z tymi narządami lub takich chorób, jak celiakia i eozynofilowe zapalenie żołądka. Ważne, by pobranie materiału do badań następowało po 8-tygodniowej terapii inhibitorami pompy protonowej (IPP), co pozwala wykluczyć eozynofilowe zapalenie przełyku, odpowiadające na leczenie IPP (*proton-pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia*, PPI-REE)<sup>(15)</sup>.

Często wykonuje się badania alergologiczne, choć nie są one konieczne do postawienia diagnozy. U pacjentów z EoE można stwierdzić eozynofilię krwi obwodowej, zwiększone stężenie IgE całkowitej oraz IgE specyficznych dla alergenów wziewnych i pokarmowych. Zastosowanie znajdują też punktowe i płatkowe testy skórne<sup>(2)</sup>.

Badanie radiologiczne przełyku nie jest zalecane w rutynowej diagnostyce EoE, jednak w wybranych sytuacjach pozwala na stwierdzenie zwężeń, a także na ocenę średnicy i długości przełyku przed jego planowanym poszerzaniem<sup>(15)</sup>.

## ROZPOZNIANIE

Stwierdzenie występowania eozynofili w błonie śluzowej przełyku nie jest wystarczającą przesłanką do rozpoznania EoE. Obecność granulocytów kwasochłonnych w przełyku obserwuje się w wielu schorzeniach, głównie w chorobie refluksowej przełyku (*gastroesophageal reflux disease*, GERD), PPI-REE i EoE. U pacjentów z celiakią, chorobą Leśniowskiego–Crohna, achalazją czy infekcjami także można stwierdzić eozynofilię przełyku. Kryteria rozpoznania EoE zaproponowane w najnowszych wytycznych z 2013 roku obejmują:

- występowanie objawów związanych z dysfunkcją przełyku;
- zapalenie przełyku z dominacją eozynofili występujących w liczbie co najmniej 15 komórek w polu widzenia;
- występowanie eozynofilii ograniczonej jedynie do błony śluzowej przełyku, nieustępującej po 2-miesięcznym leczeniu IPP;
- wykluczenie pozostałych przyczyn eozynofilii.

Dodatkowym kryterium, niekoniecznym do postawienia diagnozy, ale zwiększającym jej prawdopodobieństwo, jest odpowiedź na leczenie dietą lub steroidami.

W celu zróżnicowania EoE oraz GERD i IPP-REE, chorób będących częstą przyczyną eozynofilii przełyku

other causes of EoE, a specimen of the mucosa should be obtained from the stomach and duodenum. This should be done in all children. In adults, however, one should perform it only if an endoscopic image of the stomach or small bowel shows abnormalities, if patients present with symptoms associated with these organs or if they suffer from certain diseases, such as coeliac disease and eosinophilic gastroenteritis. Samples should be obtained after an 8-week therapy with proton pump inhibitors (PPI), which enables eosinophilic oesophagitis to be ruled out since it responds to PPI treatment (proton-pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia, PPI-REE)<sup>(15)</sup>.

Allergy tests are frequently conducted but they are not essential to make a diagnosis. Patients with EoE may present with eosinophilia in the peripheral blood, increased levels of total IgE and IgE specific for airborne and food allergens. Moreover, prick and patch tests are also used<sup>(2)</sup>.

Radiological examination of the oesophagus is not recommended in routine EoE work-up. However, it sometimes enables the detection of narrowing and assessment of the diameter and length of the oesophagus prior to its planned dilation<sup>(15)</sup>.

## DIAGNOSIS

The detection of eosinophils in the oesophageal mucosa is not sufficient to diagnose EoE. The presence of eosinophils in the oesophagus is observed in various diseases, mainly in gastroesophageal reflux disease (GERD), PPI-REE and EoE. Patients with coeliac disease, Crohn's disease, achalasia or infections can also have oesophageal eosinophilia. Diagnostic criteria of EoE proposed in the latest guidelines from 2013 include:

- presence of symptoms associated with oesophageal dysfunction;
- eosinophil-predominant oesophagitis – at least 15 cells per high-power field;
- eosinophilia limited to the oesophageal mucosa that does not subside after a 2-month IPP therapy;
- exclusion of other causes of eosinophilia.

An additional criterion, which is not essential to make a diagnosis but increases its probability, is a response to treatment with steroids or diet.

In order to differentiate between EoE, GERD and IPP-REE, which are common causes of oesophageal eosinophilia confirmed with a biopsy, an 8-week IPP therapy is conducted. Drugs are used once or twice daily at a dose of 20–40 mg in adults and 1–2 mg/kg in children. No response to treatment indicates EoE. Further differential diagnosis consists in pH measurement in the oesophagus, which enables the differentiation between GERD and IPP-REE<sup>(15)</sup>.

Mulder *et al.* proposed a scoring system facilitating the differentiation between EoE and GERD based on clinical and endoscopic presentation. Parameters taken into account are: male sex, dysphagia, pain or pyrosis, episodes of food impaction as well as linear swelling and whitish

potwierdzonej biopsją, przeprowadza się 8-tygodniową terapię IPP. Leki stosuje się raz lub dwa razy dziennie w dawkach 20–40 mg u dorosłych oraz 1–2 mg/kg masy ciała u dzieci. Brak odpowiedzi na leczenie wskazuje na EoE. Dalsze różnicowanie polega na zastosowaniu pH-metrii przełyku, pozwalającej rozróżnić GERD i IPP-REE<sup>(15)</sup>.

Mulder i wsp. zaproponowali kwestionariusz punktowy ułatwiający odróżnienie EoE od GERD, bazujący na objawach klinicznych i endoskopowych. Parametrami branyymi pod uwagę są płęć męska, dysfagia, ból lub zgaga, epizod uwięźnięcia pokarmu, a w endoskopii linijne zgrubienia i białe wysięki. Suma punktów wskazuje na prawdopodobieństwo występowania EoE u danego pacjenta. Kwestionariusz ten nie jest jeszcze stosowany w praktyce klinicznej; będzie podlegał walidacji w prospektywnych badaniach<sup>(16)</sup>.

## LECZENIE

W procesie terapeutycznym EoE wykorzystywane są: leczenie dietetyczne, miejscowa lub ogólna steroidoterapia oraz endoskopowe poszerzanie przełyku. Żadne z dotychczasowych badań nie określa konkretnych celów, do jakich zmierzają w leczeniu. Oczywista jest chęć uzyskania zmniejszenia objawów i poprawy wyniku badania endoskopowego, nie istnieje jednak konkretna liczba eozynofiliów stwierdzana w biopsji, do której dąży się w leczeniu.

Leczenie EoE można rozpocząć zarówno od steroidów miejscowych, jak i od wprowadzenia diety eliminacyjnej. Obie metody można także zastosować jednocześnie.

Wyróżniono trzy sposoby leczenia dietetycznego: dieta elementarna eliminująca wszystkie alergeny pokarmowe z zastosowaniem mieszanek aminokwasowych, dieta eliminująca sześć najczęstszych alergenów pokarmowych oraz dieta eliminująca alergeny, na które wskazują u pacjenta dodatnie wyniki testów skórnych lub podwyższone specyficzne IgE. Skuteczność każdej z tych diet została dowiedziona. W badaniu przeprowadzonym przez Henderson i wsp. na 98 dzieciach wykazano, że dieta elementarna jest najbardziej efektywna<sup>(17)</sup>. Ta metoda leczenia jest jednak stosowana jedynie u dzieci chorych na EoE z uczuleniem na wiele pokarmów, z zahamowaniem prawidłowego rozwoju oraz w przypadkach, gdy pozostałe diety okazują się nieskuteczne. Wynika to z wysokich kosztów mieszanek aminokwasowych i ich nieprzyjemnego smaku, a przez to częstszej konieczności żywienia przez zgłębnik, zwłaszcza u starszych dzieci i dorosłych<sup>(10)</sup>.

Kagalwalla i wsp. w 2006 roku zaproponowali dietę eliminującą sześć najczęstszych alergenów pokarmowych: mleko, soję, jajka, pszenicę, orzechy ziemne i drzewne oraz owoce morza i wykazali jej skuteczność w aspekcie klinicznym i histologicznym u 74% badanych<sup>(18)</sup>. Jest ona łatwiej akceptowalna i mniej kosztowna w porównaniu z dietą elementarną.

Dieta polegająca na swoistej eliminacji pokarmów ustalana jest indywidualnie dla każdego pacjenta. Jej skuteczność wykazano, gdy do identyfikacji potencjalnego alergenu

exudates on endoscopy. The final score indicates the probability of EoE in a given patient. This questionnaire is not used in clinical practice; it requires validation in prospective studies<sup>(16)</sup>.

## TREATMENT

The therapeutic process of EoE involves: diet, local and systemic steroid therapy and endoscopic oesophageal dilation. The studies conducted to date do not specify aims of EoE treatment. Obviously, the goal of treatment is to reduce symptoms and improve the endoscopic image. However, there is no specified desirable number of eosinophils in the biopsy.

EoE treatment can begin from both local steroid therapy and an elimination diet. Both methods can be used simultaneously.

There are three types of dietary therapy: an elemental diet eliminating all food allergens and involving the use of amino acid mixes, a diet eliminating six most common food allergens and a diet eliminating allergens indicated by positive allergy tests or increased levels of specific IgE. Each of these diets has been shown to be effective. A study conducted by Henderson *et al.*, enrolling 98 children, has demonstrated that the elemental diet is the most effective<sup>(17)</sup>. However, this method can be used only in children with EoE and concomitant allergy to numerous foods, with growth retardation or if the remaining diets are ineffective. This results from high costs of amino acid mixes and their unpleasant taste leading to more frequent tube feeding, particularly in adults and older children<sup>(10)</sup>.

In 2006, Kagalwalla *et al.* proposed a diet eliminating six most common food allergens: milk, soy, eggs, wheat, peanuts and tree nuts as well as sea food. This diet was found effective in the clinical and histological aspect in 74% of patients<sup>(18)</sup>. It is better tolerated and cheaper compared with the elemental diet.

The diet consisting in directed food elimination is established individually for each patient. Its efficacy has been shown when skin prick and patch tests were used for the identification of potential food allergens<sup>(19)</sup>. When only one type of allergy tests was applied, this dietary therapy has been found ineffective<sup>(20)</sup>.

A selected dietary therapy should be conducted for approximately 4–8 weeks. Subsequently, after remission, an attempt of re-including given allergens in the diet is made and clinical and endoscopic reactions are observed. When it is known which allergens are real causes of symptoms, it is recommended to eliminate them from the diet completely.

It must be emphasised that most available data on dietary therapies come from studies conducted among paediatric patients. This type of treatment is much rarer in adults.

Local steroid therapy consists in the use of fluticasone or budesonide. Fluticasone is administered in the following doses: 88–440 µg 2–4 times daily in children and 440–880 µg

pokarmowego w doborze diety korzystano z wyników testów skórnych punktowych i płatkowych<sup>(19)</sup>. Przy zastosowaniu tylko jednego z wymienionych badań ten sposób leczenia dietetycznego okazywał się nieskuteczny<sup>(20)</sup>.

Leczenie dietetyczne jest prowadzone mniej więcej przez 4–8 tygodni, a następnie po uzyskaniu remisji przeprowadza się próbę ponownego włączenia danego alergenu i obserwuje objawy kliniczne oraz endoskopowe. Po zdiagnozowaniu, które alergeny są rzeczywistą przyczyną występujących objawów, zaleca się całkowite wyeliminowanie ich z diety.

Należy podkreślić, że większość dostępnych danych dotyczących leczenia dietetycznego pochodzi z badań przeprowadzanych wśród pacjentów pediatrycznych. W populacji dorosłych takie leczenie jest mniej rozpowszechnione.

Steroidoterapia miejscowa polega na zastosowaniu flutikazonu lub budezonidu. Flutikazon podaje się w następujących dawkach: u dzieci 88–440 µg 2–4 razy/dobę, u dorosłych 440–880 µg 2 razy/dobę. Ważne jest poinstruowanie pacjenta o sposobie przyjmowania leku. Inhalatora używa się bez spejsera. Chory obejmuje ustnik szczelnie ustami i wówczas podaje mu się doustnie dawkę leku przy wstrzymanym oddechu. Następnie należy połknąć proszek. Po podaniu leku nie wolno płukać ust, jeść ani pić przez 30–60 minut. W randomizowanym podwójnie ślepych badaniu z użyciem placebo przeprowadzonym przez Konikoffa i wsp. udowodniono skuteczność flutikazonu w indukcji remisji EoE oraz poprawie obrazu endoskopowego i parametrów histopatologicznych<sup>(21)</sup>. Budezonid jest stosowany u dzieci do 10. roku życia w dawce 1 mg/dobę, a u starszych dzieci i u dorosłych – 2 mg/dobę w dawkach podzielonych. U małych dzieci używany jest w postaci nazywanej *oral viscous budesonide* – zawiesiny otrzymanej przez zmieszanie każdej ampułki budezonidu 0,5 mg/2 ml, wykorzystywanej zwykle do nebulizacji, z 5 g sukralozy – słodzika<sup>(22)</sup>. Działania niepożądane tak stosowanych steroidów zdarzają się rzadko i polegają na wystąpieniu miejscowych zakażeń grzybiczych u około 1% leczonych pacjentów<sup>(15)</sup>.

Steroidy systemowe powinny być zarezerwowane tylko dla sytuacji, gdy konieczne jest szybkie uzyskanie poprawy albo gdy miejscowa steroidoterapia jest nieskuteczna. Nie stosuje się ich w leczeniu przewlekłym z uwagi na powodowanie działań niepożądanych.

### Leczenie endoskopowe

Mechaniczne rozszerzanie przełyku ma zastosowanie u chorych, u których pomimo leczenia dietetycznego i farmakologicznego występują objawy spowodowane zwężeniem przełyku. Wyjątkowo można je także przeprowadzić bez wcześniejszego leczenia innymi metodami w przypadkach krytycznego zwężenia przełyku lub epizodu uwięźnięcia pokarmu. Celem poszerzenia jest osiągnięcie średnicy przełyku wynoszącej 15–18 mm<sup>(15)</sup>.

Być może w przyszłości w terapii EoE zastosowanie znajdą monoklonalne przeciwciała przeciwko IL-5, dzięki którym hamowane byłyby wytwarzanie, migracja i aktywacja eozynofiliów<sup>(15)</sup>.

twice daily in adults. Patients must be instructed about the technique of administration. An inhaler should be used without a spacer device. Patients should put inhalers to their mouths and close the lips tightly. Subsequently, a dose is administered as patients hold their breath. The powder must then be swallowed. After drug administration, patients cannot rinse their mouth, eat or drink for 30–60 minutes. A randomised double-blind and placebo-controlled trial conducted by Konikoff *et al.* showed the efficacy of fluticasone in inducing EoE remission and improvement of the endoscopic image and pathological parameters<sup>(21)</sup>.

Budesonide is used at a dose of 1 mg daily in children up to the age of 10 and 2 mg daily in divided doses in older children and adults. In young children, it is used in the form called “oral viscous budesonide” – a suspension obtained by mixing each respules of 0.5 mg/2 mL of budesonide, used usually for nebulisation, with 5 g of sucralose – a sweetener<sup>(22)</sup>. Adverse effects of steroids used this way are rare and mainly include local fungal infections in approximately 1% of patients<sup>(15)</sup>.

Systemic steroids should be reserved only for situations when a rapid improvement is needed or when local steroid therapy is ineffective. They are not used in chronic treatment due to adverse effects.

### Endoscopic treatment

Mechanical oesophageal dilation is used in patients with persisting symptoms of oesophageal narrowing despite dietary and pharmacological management. Occasionally, in critical oesophageal narrowing or due to food impaction episode, it can also be conducted without prior treatment with other methods. The aim of dilation is the diameter ranging from 15–18 mm<sup>(15)</sup>.

Perhaps, future EoE therapy will include monoclonal antibodies against IL-5, which would inhibit eosinophil production, migration and activation<sup>(15)</sup>.

### PROGNOSIS

EoE is a chronic disease that tends to recur if treatment is stopped. A study conducted by Straumann *et al.*, based on 11.5 years of following 30 adult patients with EoE, has revealed that the disease was limited to the oesophagus and led to permanent and persisting swallowing difficulties and oesophageal structural changes. There were no tendencies to malignant transformations<sup>(23)</sup>. Due to the chronic and recurrent nature of EoE, patients require permanent medical surveillance, selection of an appropriate and personalised steroid therapy and/or diet as well as periodical endoscopic check-ups.

### CONCLUSION

EoE is a more and more common disease affecting the oesophagus. Its diagnosis is based on clinical signs associated with oesophageal dysfunction and changes in mucosal

## ROKOWANIE

EoE jest chorobą przewlekłą z tendencją do nawrotów, jeśli leczenie zostanie przerwane. W badaniu przeprowadzonym przez Straumanna i wsp. wykazano, że w czasie 11,5-roczonej obserwacji 30 dorosłych pacjentów z EoE choroba ogranicza się do przełyku, prowadzi do trwałych i utrzymujących się trudności z polykaniem oraz strukturalnych zmian przełyku. Nie stwierdzono tendencji do złośliwienia<sup>(23)</sup>. Z uwagi na przewlekły przebieg i nawrotowy charakter EoE pacjenci wymagają stałej kontroli lekarskiej, doboru odpowiedniej, zindywidualizowanej terapii steroidowej i/lub dietetycznej oraz okresowych kontrolnych badań endoskopowych.

## PODSUMOWANIE

EoE jest coraz powszechniejszą przewlekłą chorobą przełyku. Do jej rozpoznania konieczne jest występowanie objawów związanych z dysfunkcją przełyku i jednocześnie zmian w biopsji śluzówki przełyku – dominacji eozynofili występujących w liczbie co najmniej 15 komórek w polu widzenia. Najczęstsze objawy są niespecyficzne i obejmują ból brzucha, ból zamostkowy, dysfagię, wymioty i epizody uwięźnięcia pokarmu. W terapii stosuje się leczenie dietetyczne, miejscową lub ogólną steroidoterapię oraz endoskopowe poszerzanie przełyku.

### Konflikt interesów

*Autorka nie zgłasza 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 / References

- 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: 1342–1363.
- Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I *et al.*: Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 3–20.e6.
- Landres RT, Kuster GG, Strum WB: Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978; 74: 1298–1301.
- Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME: Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004; 351: 940–941.
- Straumann A, Simon HU: Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 418–419.
- Philpott H, Nandurkar S, Royce SG *et al.*: Risk factors for eosinophilic esophagitis. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 1012–1019.
- Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL *et al.*: 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 30–36.
- Iwańczak B: Eozynofilowe zapalenie przełyku u dzieci i dorosłych – nowe wyzwania diagnostyczno-terapeutyczne XXI wieku. *Fam Med Prim Care Rev* 2008; 10: 853–860.
- Mishra A, Hogan SP, Brandt EB *et al.*: An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest* 2001; 107: 83–90.
- Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R *et al.*: ESPGHAN Eosinophilic Esophagitis Working Group and the Gastroenterology Committee: Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 107–118.
- Sherrill JD, Rothenberg ME: Genetic dissection of eosinophilic esophagitis provides insight into disease pathogenesis and treatment strategies. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 23–32.
- Dellon ES, Liacouras CA: Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2014; 147: 1238–1254.
- Putnam PE: Eosinophilic esophagitis in children: clinical manifestations. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37: 369–381.
- Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N *et al.*: Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 716–721.
- Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I *et al.*: American College of Gastroenterology: ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 679–692.
- Mulder DJ, Hurlbut DJ, Noble AJ *et al.*: Clinical features distinguish eosinophilic and reflux-induced esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 263–270.
- Henderson CJ, Abonia JP, King EC *et al.*: Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1570–1578.
- Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S *et al.*: Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1097–1102.
- Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF *et al.*: Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 336–343.
- Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ *et al.*: Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology* 2002; 122: 1216–1225.
- Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C *et al.*: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2006; 131: 1381–1391.
- Aceves SS, Bastian JF, Newbury RO *et al.*: Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2271–2279.
- Straumann A, Spichtin HP, Grize L *et al.*: Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 2003; 125: 1660–1669.