

# Eozinofilinis ezofagitas

Dr. Vilija Bubnaitienė  
KMU Vaikų ligų klinika

**Reikšminiai žodžiai:** eozinofilinis ezofagitas, alergija, disfagija, vaikai.

**Santrauka.** Eozinofilinis ezofagitas (EE) vis dažniau diagnozuojamas tiek vaikams, tiek suaugusiesiems. Šiame apžvalginame straipsnyje apibendrinama išplėstinės *PubMed/Medline* paieškos (1977–2009) metu rasta informacija apie EE – epidemiologija, patofiziologija, klinikinė išraiška, diagnostiniai kriterijai, gydymas ir prognozė. Tikslus EE paplitimas pasaulyje nežinomas, tačiau naujais tyrimais rodo, kad EE paplitimas yra apie 2,5 atv. 10 tūkst. suaugusiųjų ir apie 4,3 atv. 10 tūkst. vaikų. EE diagnozė paremta tiek klinikiniais simptomais, tiek patologiniais radiniais stemplės biopsinėje medžiagoje. EE dažniausiai pasireiškia gastroezofaginio reflukso ligos ir/arba stemplės disfunkcijos simptomais; būdinga tai, kad stemplės gleivinės bioplate randama  $\geq 15$  eozinofilų smarkiai padidintame lauke. Kol kas standartizuotų EE gydymo protokolų nėra. Gali būti taikomi įvairūs EE gydymo būdai, įskaitant dietą, sisteminio ar vietinio poveikio gliukokortikoidus, imunomoduliuojamąjį gydymą ir endoskopinę stemplės dilataciją. Gydymo būdo pasirinkimas labai priklauso nuo paciento amžiaus bei ligos stadijos, dažnai derinami keli EE gydymo būdai. Daliai kūdikių ir mažų vaikų, kuriems EE sukėlė maisto alergenai, daugiausia pieno baltymas, galima visiška remisija, išsivysčius pripratimui prie priežastinio maisto alergeno. Deja, dažniausiai EE eiga lėtinė, pasikartojanti.

Apie sergamumą virškinamojo trakto alerginėmis ligomis tikslų duomenų kol kas nėra, tačiau pastarąjį dešimtmetį tiek vaikams, tiek suaugusiesiems vis dažniau diagnozuojamas eozinofilinis ezofagitas (EE) (dar žinomas idiopatinio EE, pirminio EE, alerginio EE pavadinimais) – izoliuotos formos arba kartu su eozinofiliniu gastroenteritu.

Apie EE pradėta kalbėti 1970-aisiais. Vienas pirmųjų EE atvejų, apibūdinantis vyrą, kuriam buvo disfagija ir eozinofilinė stemplės infiltracija, aprašytas 1977 m. [1]. Ilgą laiką EE buvo laikomas idiopatinium, vėliau dauguma mokslinių tyrimų susitelkė į gastroezofaginio reflukso ligą (GERL), kaip pirminę EE priežastį, o tai rodo menką ligos patogenezės supratimą. 1995 m. pirmą kartą aprašyti atvejai pacientų, kuriems buvo EE, alergijos simptomų ir susiaurėjusi stemplės proksimalinė dalis, sėkmingai gydytų sisteminio poveikio gliukokortikoidais [2]. Vaikų EE, kaip atskira liga, pirmą kartą aprašyta 1993 m. [3]. Per kitus 15 metų EE buvo vis dažniau nustatomas tiek vaikams, tiek ir suaugusiesiems, gilinamasi į jo etiologiją, patogenezę, klinikinę raišką, kuri vaikams ir suaugusiesiems šiek tiek skiriasi, diagnostikos ypatumus bei gydymo galimybes [4–14].

## EPIDEMIOLOGIJA

Kurį laiką EE buvo laikomas reta patologija, tačiau pastaruosiu metu stiprios ekonomikos šalyse EE atvejų

ėmė itin sparčiai daugėti. Ilgą laiką nebuvo aiškių ir bendrų EE diagnostikos kriterijų, o dabartinis EE apibrėžimas priimtas tik 2007 m., todėl EE plitimą galima sieti tiek su didėjančiu sergamumu atopinėmis ligomis, tiek su geresne šios ligos diagnostika [15]. Tikslus EE paplitimas pasaulyje nežinomas, tačiau naujais tyrimais rodo, kad suaugusiųjų grupėje EE paplitimas gali būti 2,5 atv. 10 tūkst. asmenų, vaikų – apie 4,3 atv. 10 tūkst. [14, 16]. Vienu didžiausių Europoje tyrimu nustatyta, kad suaugusiųjų EE paplitimas per 15 metų laikotarpį išaugo nuo 0,2 atv. iki 2,3 atv. 10 tūkst. asmenų [16]. Dramatišką EE paplitimo didėjimą, ypač vaikų grupėje, rodo ir kitų stiprios ekonomikos šalių tyrimai: Vakarų Australijoje vaikų EE paplitimas 1995–2004 m. laikotarpiu padidėjo nuo 0,05 atv. iki 0,89 atv. 10 tūkst. [17], JAV – nuo 0,9 atv. 2000 m. iki 4,3 atv. 2003 m. [18].

Geografinis EE pasiskirstymas platus, EE atvejai registruojami Šiaurės ir Pietų Amerikoje, Europoje, Azijoje, Australijoje ir Japonijoje [14]. EE labiau paplitęs baltųjų populiacijoje [19], vyriškosios lyties asmenys serga dažniau nei moteriškosios (2:1–3:1) tiek vaikų, tiek suaugusiųjų grupėje, liga gali pasireikšti bet kurio amžiaus asmenims [8, 20, 21].

## ETIOPATOGENEZĖ

EE priežastys vis dar nėra visiškai aiškios, tačiau ši liga dažniausiai glaudžiai susijusi su kitomis atopinėmis li-

1 lentelė. KLINIKINĖ EE RAIŠKA

EE klinikinė raiška gali kisti priklausomai nuo amžiaus	<b>Kūdikiai ir maži vaikai</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nenoras valgyti</li> <li>• Blogas svorio augimas</li> </ul>
	<b>Vyresni vaikai</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pykinimas</li> <li>• Vėmimas</li> <li>• Epigastriumo skausmas</li> </ul>
	<b>Paaugliai ir suaugusieji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rėmuo</li> <li>• Intermituojanti disfagija</li> <li>• Maisto strigimas stemplėje</li> </ul>
<b>Susijusios būklės</b>	Apie 50–90 proc. sergančiųjų EE pasireiškia atopinių ligų – atopinio dermatito, alerginio rinito, bronchų astmos – simptomų. Daliai sergančiųjų EE pasireiškia ir gerklų pažeidimo simptomai: prikimimas, grubus kosulys, stenozinis laringitas, kvėpavimo sutrikimai miego metu	
<b>Kiti</b>	Nėra atsako į gydymą protonų siurblio inhibitoriais!	

2 lentelė. ENDOSKOPINIAI EE YPATUMAI

Endoskopinis požymis	Apibūdinimas
• Stemplės vagos	Gilios išilginės stemplės raukšlės
• „Katės stemplė“	Daug koncentrinų stemplės gleivinės žiedų, kurie gali būti taisyklingos formos, sustorėję arba panašūs į voratinklį
• Mažo diametro stemplė	Proksimalinė ir/ar distalinė stemplės stenozė
• Baltos plokštelės	1–2 mm diametro balto eksudato plokštelės, kurios neatkimba nuo gleivinės
• „Crêpe paper“	Gležna, neelastinga, greitai pradedanti kraujuoti gleivinė

\* Endoskopiniai radiniai gali būti labai nežymūs ir likti nepastebėti endoskopinio tyrimo metu. Dėl to, esant klinikinėms indikacijoms, stemplės biopsiją reikėtų atlikti net ir esant normaliam endoskopiniam stemplės vaizdui.

gomis. Nustatyta, kad 50–90 proc. ligonių, sergančių EE, serga atopinėmis ligomis, kaip antai atopiniu dermatitu, alerginiu rinitu ir alergine astma [14, 22–28].

Maisto alergija nustatoma 60–73 proc. vaikų, sergančių EE, tuo tarpu suaugusiesiems maisto alergijos įtaka EE išsivystyti svyruoja nuo 25 iki 82 proc. [23, 27, 28]. Maisto alergenų reikšmė EE išsivystyti įrodyta tyrimais: jų duomenimis, tiek EE sergantiems vaikams, tiek suaugusiesiems, gydytiems elementine ir eliminacine dieta, histologiniais tyrimais patvirtinami pagerėję klinikiniai simptomai [4, 9, 18, 29]. Sergant EE dažniausi maisto alergenai yra pienas, soja, kiaušinis, kviečiai, žemės riešutai ir vėžiagyviai [9, 18, 29]. Įrodyta, kad EE susijęs tiek su IgE sąlygota, tiek su ne IgE sąlygota maisto alergija [9, 18, 26]. Maisto sukelta anafilaksija yra pasireiškusi tik nedidelei daliai sergančiųjų EE (10–30 proc.) [25].

Tyrimais patvirtintas ir EE ryšys su įkvepiamaisiais alergenais [24, 28, 30–32]. Atvejai sergančiųjų EE ir šienligė, kuriems maisto alergija, kaip priežastinis veiksnys, buvo paneigta, rodo akivaizdų ryšį tarp alerginės ligos simptomų paūmėjimo ir eozinofilijos stemplėje padidėjimo žydėjimo sezono metu bei reikšmingą klinikinį ir histologinį pagerėjimą žydėjimo sezonui pasibaigus [30–32]. Žiedadulkių sukeliama EE mechanizmas, dar reikalingas gilesnės analizės, panašus į maisto alergenų sukeliama burnos (oralinės) alergijos

sindromo mechanizmą: įkvepiamieji alergenai, nusėdę nosies gleivinėje ir vėliau nuryti, sukelia alerginę reakciją stemplėje panašiai kaip ir burnos (oralinės) alergijos sindromo atveju [30]. Eksperimentiniais tyrimais su pelėmis nustatytas ryšys tarp EE ir įkvepiamųjų pelėsinių grybelių [33].

Vis gausėjantys klinikinį tyrimų duomenys rodo, kad EE turi paveldimą pagrindą. Apie aštuonių procentų EE sergančių vaikų bent vienas brolis ar sesuo arba vienas iš tėvų taip pat serga EE [14]. Be to, neseniai atliktas žmonių, sergančių EE, genų rinkinių tyrimas parodė padidėjusią geno raišką eotoksinui-3, chemokinui, skatinančiam eozinofilų migraciją į stemplę [34].

Mechanizmai, sukeliantys eozinofilų telkimąsi stemplėje, dar nėra gerai ištirti. Padidėjęs eozinofilų telkimasis stemplėje nustatomas įvairiomis ligomis sergantiems pacientams, įskaitant GERL, EE, eozinofilinį gastroenteritą, parazitines infekcijas. Eozinofilinis uždegimas sergant EE siejamas su alerginiu procesu. Siekiant suprasti EE molekulinę patogenezę, buvo sukurti eksperimentiniai gyvūnų modeliai [33]. Šių tyrimų duomenimis, EE daugiausia susijęs su Th2 imuniniu atsaku ir padidėjusia lokalia arba sisteminė Th2 citokinų, iš kurių svarbiausi IL-5 ir IL-13, gamyba bei jų sukeltu eozinofiliniu uždegimu [35, 36, 37]. IL-5 atsakingas už eozinofilų proliferaciją, stimuliaciją, skatina jų migraciją iš kaulų čiulpų į kraują. IL-13 skatina eozinofilų telkimąsi stemplėje, didindamas eotaksino-3 kiekį [36]. EE uždegimo patogenezėje dalyvauja ir putliosios ląstelės. Suaktyvėję eozinofilai ir putliosios ląstelės gamina uždegimo mediatorius, kurie skatina lygiųjų raumenų spazmus, padidina kraujagyslių pralaidumą ir skatina gleivių gamybą; šių ląstelių atpalaiduoti leukotrienai savo ruožtu stemplės gleivinėje skatina telktis naujas uždegimo ląsteles iš kraujo. Be to, eozinofilai ir putliosios ląstelės yra beta transformuojančio augimo faktoriaus (TGFB), indukuojančio audinių fibrozę, skatinančio formuotis stemplės žiedus ir striktūras, šaltinis [38].

## DIAGNOSTIKA

### Klinikiniai ypatumai

EE pasireiškia nespecifiniais simptomais, apimančiais viršutinį virškinamąjį traktą ir viršutinius kvėpavimo takus (1 lentelė). Viršutinio virškinamojo trakto simptomai paprastai skiriami į GERL primenančius simptomus (pykinimas, vėmimas, rėmuo, epigastriumo skausmas ir kt.) ir stemplės disfunkcijos simptomus (disfagija, maisto strigimas stemplėje).

Klinikinė vaikų ir suaugusiųjų EE raiška šiek tiek skiriasi (1 lentelė). Gali būti, kad tai susiję su skirtingu gebėjimu apibūdinti diskomfortą arba atspindi skirtingas ligos stadijas.

Kūdikiams ir mažiems vaikams EE dažniausiai pasireiškia nenoru valgyti ir blogu svorio augimu, vyresniems vaikams būdingas pykinimas, atpylimas, vėmimas, epigastriumo skausmas, o paaugliams ir suaugusiesiems – rėmuo, regurgitacija, intermituojanti disfagija (skausmingas kieto maisto rijimas), dažnai lydima maisto strigimo stemplėje [4, 8, 10, 20, 21, 23, 39, 40]. Rėmuo,

**3 lentelė.** ENDOSKOPINIŲ EE YPATUMŲ PRIKLAUSOMYBĖ NUO AMŽIAUS [23, 43]

	Vaikai	Suaugusieji
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gilios išilginės raukšlės (41 proc.)</li> <li>• Normalus stemplės gleivinės vaizdas (32 proc.)</li> <li>• Baltos plokštelės (15 proc.)</li> <li>• „Katės stemplė“ (12 proc.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gilios išilginės raukšlės (80 proc.)</li> <li>• „Katės stemplė“ (64 proc.)</li> <li>• Mažo diametro stemplė (28 proc.)</li> <li>• Baltos plokštelės (16 proc.)</li> <li>• Striktūros (12 proc.)</li> </ul>

**4 lentelė.** HISTOPATOLOGINIAI GERL IR EE YPATUMAI

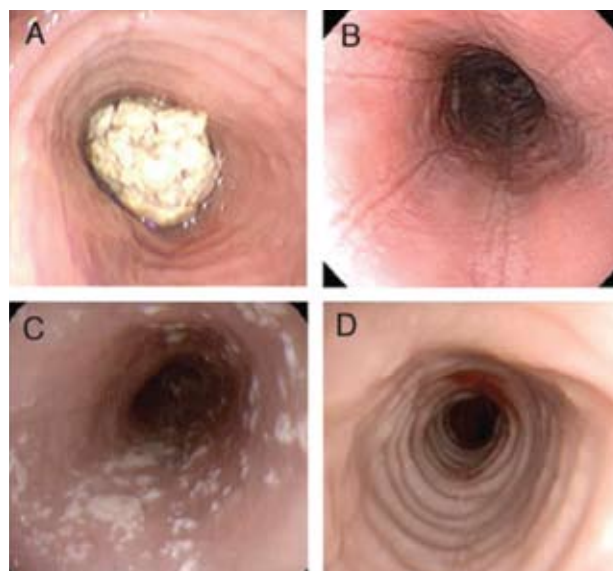
	GERL	EE
Eozinofilinė plokščiojo gleivinės epitelio infiltracija	< 5–10 eozinofilų	≥ 15 eozinofilų
Ezofagitas	Distalinis	Proksimalinis, proksimalinis ir distalinis
Kiti ypatumai	Intestinalinė metaplazija	Eozinofilų telkimasis paviršiniame gleivinės sluoksnyje Eozinofilų mikroabscesai Eozinofilų degranuliacija Epitelio hiperplazija (gaurelių pailgėjimas, pamatinės zonos proliferacija)

pasireiškiantis apie 28 proc. sergančių EE paauglių ir suaugusiųjų, labai apunkina EE diferencijavimą nuo GERL [40, 43, 44]. Ūmus maisto įstrigimas stemplėje yra viena pagrindinių priežasčių, dėl kurios sergantieji EE skubiai kreipiasi į lignonę [10, 40, 43, 44].

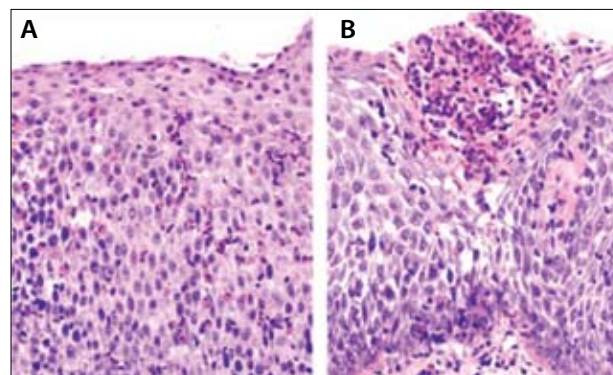
Daugiau kaip 50 proc. EE sergančių vaikų ir suaugusiųjų pasireiškia ir kitų atopinių ligų (atopinio dermatito, alerginio rinito, alerginės astmos) simptomų [14, 22–28, 40, 41]. EE sergantiems pacientams gali pasireikšti gerklų pažeidimo simptomai, kaip antai: lėtinis užkimimas, lėtinis grubus kosulys, pasikartojantys stenozinio laringito priepuoliai, kvėpavimo sutrikimai miegant [42].

**Endoskopiniai požymiai**

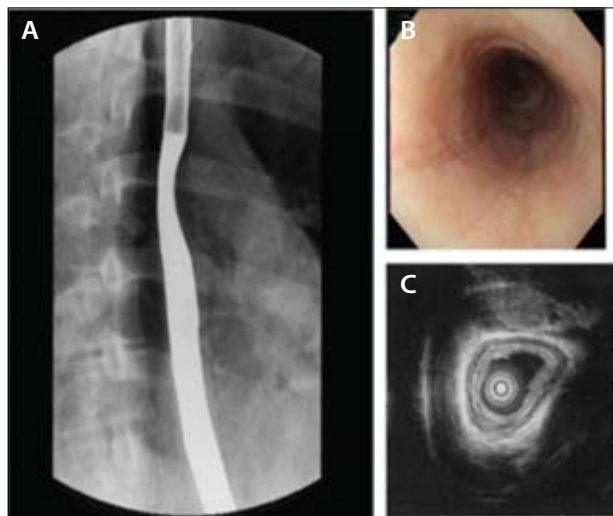
**Stemplės endoskopija.** Endoskopiniai stemplės pažeidimo požymiai gali svyruoti nuo vos pastebimų iki labai ryškių. Stemplės gleivinė gali atrodyti visiškai normali arba joje gali būti pastebima tik nespecifinių uždegimo požymių: paraudimas, edema. Nepriklausomi tyrėjai nurodo dažniausiai sergantiesiems EE nustatomus endoskopinius požymius: gilios išilginės stemplės raukšlės (stemplės vagos), linijiniai stemplės įtrūkiai, išilginės stemplės įplėšos, koncentriniai stemplės gleivinės žiedai (trachealizacija, arba „katės stemplė“), proksimalinė ir/ar distalinė stemplės stenozė (mažo diametro stemplė), stemplės grūdėtumas dėl eozinofilų sankaupų (mikroabscesų), baltos eksudato plokštelės, atitinkančios per stemplės gleivinę išsiveržusius eozinofilų mikroabscesus, stemplės gleivinės trapumas ir polinkis greitai kraujuoti („*crêpe paper*“) [5, 10, 13, 20, 23, 43] (2 lentelė, 1 pav.). Deja, nė vie-



**1 pav.** ENDOSKOPINIAI EE YPATUMAI: A) KONCENTRINIAI GLEIVINĖS ŽIEDAI PER VISĄ STEMPLĖS ILGJ ESANT MAISTO STRIGIMUI; B) GILIOS IŠILGINĖS STEMPLĖS RAUKŠLĖS; C) BALTOS PLOKŠTELĖS; D) KONCENTRINIAI GLEIVINĖS ŽIEDAI IR MAŽO DIAMETRO STEMPLĖ



**2 pav.** FOTOMIKROGRAFIJOS, ATSPINDINČIOS EE HISTOPATOLOGINIUS YPATUMUS: A) DIDELIS EOZINOFILŲ KIEKIS PLOKŠČIAJAME STEMPLĖS GLEIVINĖS EPITELYJE (X 400); B) EOZINOFILINIS MIKROABSCESSAS, BESIVERŽIANTIS PER PLOKŠČIAJĄ STEMPLĖS GLEIVINĖS EPITELĮ (X 400)



**3 pav.** BARIO EZOFAGOGRAMA, STEMPLĖS ENDOSONOGRAMA: A) BARIO EZOFAGOGRAMOJE MATOMA MAŽO DIAMETRO STEMPLĖ, IZOLIUOTAS STEMPLĖS SUSIAURĖJIMAS; B) ENDOSKOPINĖJE NUOTRAUKOJE – BLYŠKI, GLEŽNA STEMPLĖS GLEIVINĖ; C) ENDOSONOGRAMOJE MATOMA SUSTORĖJUSI VISIJA STEMPLĖS SIENA

nas iš šių požymių nėra patognominis EE, tačiau visi kartu jie atspindi ūminį eozinofilinį uždegimą (grūdėtumas, eksudato plokštelės) ir lėtinį, ilgai užsitęsusį eozinofilinį uždegimą (stemplės vagos, trachealizacija, mažo diametro stemplė).

Endoskopiniai požymiai, kaip ir klinikiniai EE simptomai, vaikų ir suaugusiųjų šiek tiek skiriasi – atspindi skirtingas ligos stadijas (3 lentelė). EE sergantiems vaikams dažniausiai endoskopiniu tyrimu nustatoma gilios išilginės stemplės raukšlės (41 proc.), normalus vaizdas (32 proc.), gleivinės žiedai (12 proc.) ir baltos eksudato plokštelės (15 proc.) [23], o suaugusiesiems – gilios išilginės stemplės raukšlės (80 proc.), gleivinės žiedai (64 proc.), mažo diametro stemplė (28 proc.), baltos eksudato plokštelės (16 proc.) ir stemplės striktūros (12 proc.) [43].

**Viršutinių kvėpavimo takų endoskopija.** Sergantiems EE, kuriems kartojasi stenozinio laringito priepuoliai ar yra kitų gerklų pažeidimo požymių, endoskopinio tyrimo metu dažnai pastebima difuzinė gerklų edema, balso stygų mazgeliai [42].

### Histologiniai požymiai

Sveiko žmogaus stemplės gleivinėje eozinofilų nerandama, todėl nustatytas padidėjęs skaičius eozinofilų stemplės gleivinėje yra patognominis EE požymis (4 lentelė). Nepriklausomi tyrėjai nurodo, kad  $\geq 15$ –20 eozinofilų, rastų smarkiai padidintame regėjimo lauke tiriant stemplės gleivinės plokščiąjį epitelį, yra diagnostinis EE kriterijus [7, 10, 15, 20, 40, 43]. GERL taip pat gali skatinti stemplės gleivinės intraepitelinę eozinofilinę infiltraciją, tačiau GERL atveju randama ne daugiau kaip 5–10 eozinofilų smarkiai padidintame regėjimo lauke [45, 46]. Be to, esant GERL, eozinofilai dažniausiai telkiasi distalinėje stemplės dalyje. Tuo tarpu EE būdinga eozinofilinė infiltracija proksimalinėje ir/ar distalinėje stemplės dalyse, todėl rekomenduojama gleivinės biopsinės medžiagos imti tiek iš proksimalinio, tiek iš distalinio stemplės galų.

Kiti histologiniai EE požymiai naudingi, tačiau neesminiai diagnozei nustatyti: eozinofilų telkimasis paviršiniame gleivinės sluoksnyje, eozinofiliniai mikroabscesai ( $\geq 4$  eozinofilų telkiniai), eozinofilų degranuliacija bei epitelio hiperplazija (gaurelių pailgėjimas ir pamatinės zonos proliferacija) [41, 45] (2 pav.).

### Pagalbiniai diagnostiniai tyrimai

**Radiologiniai tyrimai.** Radiologiniai tyrimai, kaip antai bario ezofagogramos, gali būti taikomi EE diagnozei nustatyti, tačiau jie dažnu atveju būna neinformatyvūs [2]. Radiologiniu tyrimu nustatomi požymiai, kurie siejais su endoskopiniais, yra mažo diametro stemplė, izoliuotas stemplės susiaurėjimas, stemplės žiedai [11] (3 pav.).

**Endoskopinis ultragarsinis tyrimas (UGT).** Kadangi EE būdinga stemplės motorinė disfunkcija, stemplės biopsija galima įvertinti uždegimą tik paviršinėje gleivinėje, gali būti atliekamas endoskopinis stemplės UGT, leidžiantis įvertinti stemplės sienos uždegimo gylį. Kelių tyrimų metu, lyginant vaikų, sergančių EE, ir sveikų vaikų stemplės audinius endoskopiniu UGT, nustatyta, kad sergant EE būna sustorėjusi visa stemplės siena, uždegimas apėmęs gleivinę, pogleivį ir raumeninį sluoksnį [48].

**pH matavimas.** Tyrimai rodo, kad EE sergančių pacientų distalinės stemplės dalies pH būna normalus [7, 8, 41]. Šis tyrimas padeda atskirti EE nuo GERL.

**Laboratoriniai tyrimai, alergijos mėginiai.** Apie 60–90 proc. vaikų ir 30–50 proc. suaugusiųjų nustatoma periferinė eozinofilija; 40–73 proc. vaikų ir 55 proc. suaugusiųjų randamas padidėjęs bendrojo IgE kiekis [10, 13, 27, 40]. Specifiniai IgE, odos dūrio mėginiai (ODM) ir odos lopo mėginiai (OLM) gali būti naudingi, nustatant potencialius priežastinius maisto alergenų. Specifiniai IgE, ODM reikšmingi, jei alergija maistui yra priklausoma nuo IgE (greitojo tipo). OLM atspindi vėlyvąją alerginės reakcijos fazę ir naudingi ne nuo IgE priklausomos (lėtojo tipo) maisto alergijos atveju. Spergel su kolegomis pranešė apie labai sėkmingus klinikinio pagerėjimo atvejus, patvirtintus biopsijos rezultatais, pacientams, kuriems taikytos eliminacinės dietos, pagrįstos gauta mišria informacija apie maisto alergiją remiantis ODM ir OLM duomenimis [9, 18].

### Diagnozė

EE dažnai diagnozuojamas pavėluotai. Įprastai iš pradžių nustatoma GERL diagnozė ir tik tada, kai pakeitus mitybos įpročius ir režimą, vartojant dideles PSI dozes, o kartais ir atlikus Nissen fundoplikaciją, paciento būklė nepagerėja, pagalvojama apie EE diagnozę [49]. Apytikriai 15 proc. pacientų, kuriems pradžioje diagnozuojama GERL, iš tikrųjų serga EE

[29]. Laikotarpis tarp simptomų atsiradimo ir endoskopinės diagnozės dažniausiai ilgas, trunka nuo vienerių iki kelerių metų [26]. Taigi, jei pacientui pasireiškia GERL, stemplės disfagijos simptomų ir nėra atsako į diagnostinį gydymą didelėmis PSI dozėmis, reikėtų rimtai apsvarstyti EE tikimybę.

Labai svarbu atsižvelgti ir į tai, kad endoskopiniai požymiai gali būti labai nežymūs ir likti nepastebėti endoskopinio tyrimo metu. Dėl to, esant klinikinėms indikacijoms, kaip antai: atsparūs gydymui rėmuo ar krūtinės skausmas, neaiškios kilmės disfagija, stemplės biopsijas reikėtų atlikti net ir esant normaliam endoskopiniam stemplės vaizdui. Stemplės biopsijas rekomenduojama atlikti ne anksčiau kaip po 4 sav. gydymo didelėmis PSI dozėmis.

Ilgą laiką EE diagnostiką sunkino ir aiškių bei bendrų EE diagnostikos kriterijų nebuvimas. Šiuo metu, atsižvelgiant į 2007 m. Amerikos gastroenterologų asociacijos ir Šiaurės Amerikos vaikų gastroenterologijos, hepatologijos ir mitybos draugijos iniciatyva atliktą sistemine apžvalgą ir priimtą sutarimą, vaikų ir suaugusiųjų EE apibrėžiamas kaip liga, kuriai būdingos šios klinikinės patologinės savybės: gastroezofaginio reflukso ligos ir/arba klinikiniai stemplės disfunkcijos (disfagija, maisto strigimas stemplėje) simptomai;  $\geq 15$  eozinofilų smarkiai padidintame regėjimo lauke tiriant stemplės gleivinės epitelį; GERL charakterizuojančių kriterijų stoka – stemplės disfunkcijos atsparumas gydymui didelėmis PSI dozėmis (iki 2 mg/kg per parą) 1–2 mėn. arba normalūs distalinės stemplės pH rodikliai [15].

### Gydymas

Kol kas standartizuotų EE gydymo protokolų nėra. EE gali būti gydomas įvairiais būdais: 1) priežastinio veiksnio vengimas arba pašalinimas (eliminacinės, elementinės dietos); 2) imunomoduliuojamasis gydymas (sisteminio poveikio gliukokortikoidais, vietinio poveikio gliukokortikoidais, leukotrienų antagonistais, monokloniniais antikūnais prieš IL-5 ir kt.); 3) endoskopinė stemplės dilatacija. Gydymo būdo pasirinkimas labai priklauso nuo paciento amžiaus bei ligos stadijos. Dažnai derinami keli gydymo būdai. Atsakas į gydymą turėtų būti vertinamas kartojant endoskopinį tyrimą ir stemplės biopsijas.

**Gydymas dieta.** Kūdikiams ir mažiems vaikams dažniausiai pasirenkamas gydymas dieta. Nustačius priežasti-

nį maisto alergeną specifinių IgE, ODM ar OLM tyrimais, skiriama eliminacinė dieta. Nenustačius priežastinio maisto alergeno arba eliminacinei dietai esant neveiksmingai, pasirenkama elementinė dieta – labai hidrolizuotų baltymų mišiniai („Peptidi Tutteli“, „Aptamil allergy care“, „Aptamil digestive care“, „Alfare“) arba aminorūgščių mišiniai („Neocate“, „Neocate Advance“). Dieta gydoma 4–8 sav. Pasiekus remisiją, maisto produktai gali būti palaipsniui vėl gražinami į mitybą atsizvelgiant į jų toleravimą. Neretai, grįžtant prie įprasto maisto, EE simptomai atsinaujina.

Tiek eliminacinės, tiek elementinės dietų efektyvumą vaikams patvirtino daug tyrimų [4, 9, 18, 29]. Suaugusiųjų gydymo eliminacinėmis ir elementinėmis dietomis tyrimų atlikta labai mažai. Be to, vyresni vaikai ir suaugusieji blogai toleruoja aminorūgščių mišinius dėl kartaus skonio, todėl jiems dažniau skiriami kiti EE gydymo būdai.

**Gliukokortikoidai (GK).** Vyresni vaikai, suaugusieji bei tie pacientai, kuriems gydymas dieta neveiksmingas, gali būti gydomi sisteminio arba vietinio poveikio GK.

**Sisteminio poveikio GK** yra labai efektyvūs, ypač gydant pirmą kartą diagnozuotą EE, kai GK iki tol dar nebuvo vartoti [23]. Jei gydant sisteminio poveikio GK pirmą kartą diagnozuotą EE efekto nėra, reikėtų peržiūrėti diagnozę. EE gydyti skiriamos mažos ir vidutinės GK dozės, pvz., 0,5–2 mg/kg per parą prednizolono arba ekvivalentinė metilprednizolono dozė per 2 kartus 2–4 sav., toliau pradinė dozė per 6 savaites palaipsniui mažinama ir vaisto vartojimas nutraukiamas.

**Vietinio poveikio GK.** Kadangi ilgą laiką vartoti sisteminio poveikio GK trukdo įvairios jų sukeltos šalutinės reakcijos, EE imta gydyti vietinio poveikio GK. Vartojami aerozoliniai inhaliatoriai be tarpinių arba miltelių inhaliatoriai: supurkštas GK aerozolis ar iš inhaliatoriaus įkvėpti milteliai nuryjami, po to negalima skalauti burnos ir 30 min. valgyti bei gerti. Dažniausiai vartojamas ir efektyviausias yra flutikazonas. Lyginant geriamojo prednizolono ir nuryto flutikazono efektyvumą gydant EE, nenustatyta, kad geriamasis prednizolonas pranoktų nuryjamą flutikazoną: EE simptomai palengvėjo ir stemplės gleivinės eozinofilija sumažėjo vienodai abiejose grupėse [50]. Pradinė nuryjamo flutikazono paros dozė – 220–440 µg vaikams ir 880–1760 µg paa-

gliams bei suaugusiesiems per 2 kartus, gydymas tęsiamas 4–8 sav.

Deja, atkryčių rizika nutraukus gydymą GK, grybelinės stemplės infekcijos gydant vietinio poveikio GK ir kitų šalutinių reiškinių gydant sisteminio poveikio GK pavojus riboja GK vartojimą EE gydyti, todėl EE mėginama gydyti ir kitais imunomodulatoriais.

**Leukotrienų inhibitoriai.** Gydymo montelukastu duomenys prieštaringi, nėra nustatyta bendrų gydymo jais rekomendacijų. Viename klinikiniame tyrime pacientai pradėti gydyti 10 mg geriamojo montelukasto paros doze, toliau paros dozė palaipsniui didinta iki 100 mg, o išryškėjus poveikiui, – mažinta iki minimalios efektyvios (20–40 mg), gydymas tęstas 4–14 mėn. Daugeliui tiriamųjų EE simptomai palengvėjo, bet keliems stemplės eozinofilinė infiltracija nesumažėjo [11]. Kaip matyti, EE simptomams sumažinti reikalingos labai didelės montelukasto dozės, kurias ne visi pacientai toleruoja, dažnai pasireiškia šalutinis poveikis: pykinimas ir mialgija.

**Anti IL-5 efektyvumas** gydant EE vertintas tik keliais klinikiniais tyrimais. Vieno tyrimo metu į veną lašintos 3 mepolizumabo dozės (10 mg/kg) kas 4 savaites, pacientai stebėti 18 sav. po pirmosios infuzijos. Nustatyta, kad, gydant monokloniniu antikūnu prieš IL-5 (mepolizumabu), reikšmingai sumažėjo EE simptomai ir stemplės eozinofilija [12].

**Anti IgE** reikšmingai sumažina eozinofilų skaičių kraujyje ir plaučiuose astma sergantiems pacientams, todėl yra galimas vaistas ir EE gydyti, bet kol kas jis tebetiriamas [51].

**Endoskopinis gydymas.** Stemplės dilatacija naudinga tiems EE sergantiems pacientams, kuriems atsiranda fiksuota stemplės striktūra, sukelianti maisto strigimą. Prieš atliekant endoskopinę stemplės dilataciją, turėtų būti išmėgintas medikamentinis gydymas.

## PROGNOZĖ

Daliai kūdikių ir mažų vaikų, kuriems EE sukėlė maisto alergenai, daugiausia pieno baltymas, galima visiškai remisija išsivysčius pripratimui prie priežastinio maisto alergeno. Deja, dažniausiai EE eiga lėtinė, pasikartojanti. Nekontriuojamais atvejais lėtinis eozinofilinis uždegimas gali sukelti poepitelinę fibrozę ir remodeliaciją, dėl to palaipsniui formuojasi obstrukcinė disfagija, siaurėja stemplė.

## EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS

VILIJA BUBNAITIENĖ

CLINIC OF CHILDREN DISEASES KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

**Key words:** eosinophilic esophagitis, allergy, dysphagia, children.

**Summary.** Eosinophilic esophagitis (EE) is increasingly recognized in children and adult. This review summarizes the current knowledge of EE including the epidemiology, pathophysiology, clinical presentation, diagnostic criteria, treatment, and prognosis. An extensive search of PubMed/Medline (1977-2009) for available English literature for EE was completed. The estimated incidence is 4,3/10 000 in children and 2,5/10000 in adults. The diagnosis of EE is based on the presence of both typical symptoms and pathologic findings on esophageal biopsy. Patients usually present with reflux-like or esophageal dysfunction symptoms, and biopsy of the esophagus shows more than 15 eosinophils per high-power field. There are no standardized protocols for the therapy of EE. A variety of therapeutic approaches including dietary modifications, topical or systemic corticosteroids, immunomodulators and endoscopic dilatation of esophagus can be used alone or in combination. The long-term prognosis of EE is largely unknown. In some infants and young children with food protein-induced EE, the disease may remit due to development of oral tolerance to the offending food protein. However, EE usually follows a chronic relapsing course.

## LITERATŪRA

1. Dobbins JW, Sheahan D, Behar J. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterology*. 1977; 72:1312-1316.
2. Vitellas KM, Bennett WF, Bova JG, Johnson JC, Greenson JK, Caldwell JH. Radiographic manifestations of eosinophilic gastroenteritis. *Abdom Imaging*. 1995; 20:406-413.
3. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, et al. Esophageal eosinophilia with dysphagia: a distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci*. 1993; 38(1):109-116.
4. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JHY, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an aminoacid-based formula. *Gastroenterology*. 1995; 109:1503-1512.
5. Gupta S, Fitzgerald J, Chong S, Croffie J, Collins M. Vertical lines in distal esophageal mucosa (VLEM): a true manifestation of esophagitis in children. *Gastrointest Endosc*. 1997; 45:485-489.
6. Faubion W, Perrault J, Burgart L, Zein N, Clawson M, Freese D. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998; 27:90-93.
7. Walsh SV, Antonioli DA, Goldman H, et al. Allergic esophagitis in children; a clinicopathologic entity. *Am J Surg Pathol*. 1999; 23:390-396.
8. Orenstein SR, Shalaby TM, Di Lorenzo C, Putnam PE, Sigurdsson L, Kocochis S. Spectrum of eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95(6):1422-1430.

*Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje (iš viso 51).*