

Strokovni prispevek/Professional article

EOZINOFILNI GASTROENTERITIS

EOSINOPHILIC GASTROENTERITIS

Borut Štabuc¹, Živojin Stevanović², Tomaž Tajnšek¹, Rado Janša¹, Boris Vodopivec³, Srečko Štepec¹, Borut Kocijančič¹, Saša Markovič¹

¹ Klinični oddelek za gastroenterologijo, Klinični center, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

² Center za hemodializo, Nefrodial d.o.o., Brnčičeva 13, 1000 Ljubljana

³ Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

Prispelo 2003-03-21, sprejeto 2003-04-22; ZDRAV VESTN 2003; 72: 443–5

Ključne besede: eozinofilni gastroenteritis; eozinofilija; kortikosteroidi

Izvleček – Izhodišča. Eozinofilni gastroenteritis (EGE) je redka bolezen, neznane etiologije, za katero je značilna infiltracija eozinofilcev v steni prebavil. Bolezenski znaki so odvisni od mesta eozinofilnih infiltratov v steni prebavil in od razširjenosti infiltratov v prebavilih. Glede na prevladujočo infiltracijo eozinofilcev v steni prebavil ločimo sluznični, mišični, subserozni in mešani tip bolezni.

Bolniki in metode. Predstavljen je primer 70-letnega bolnika z eozinofilnim gastroenteritisom sluznice zgornjih prebavil, ki je bil večkrat hospitaliziran zaradi bolečin v epigastriju, slabosti, bruhanja in hujšanja. Zaradi eozinofilije je bila kljub negativnim endoskopskim preiskavam narejena biopsija sluznice dvanajstnika. V sluznici in submukozi smo ugotovili obilen vnetni infiltrat, sestavljen iz številnih eozinofilnih granulocitov.

Rezultati. Po zdravljenju z metilprednizolonom so eozinofilni infiltrati in vsi bolezenski znaki izginili. Po dveh letih je prišlo do ponovitve bolezni, ki je po kratkotrajnem zdravljenju z metilprednizolonom še vedno v remisiji.

Zaključki. Na EGE moramo pomisliti pri bolnikih, pri katerih s standardnimi preiskavami ne moremo opredeliti prebavnih težav. Za potrditev diagnoze je nujen histološki izvid. Zdravljenje je učinkovito in je odvisno od poteka bolezni in od kliničnih znakov.

Uvod

Eozinofilni gastroenteritis (EGE) je redka bolezen, ki jo je prvi opisal Kaijer leta 1937. Pojavlja se v vseh starostih, nekoliko pogostejše pri moških. Etiologija in patogeneza bolezni nista poznani. Številne raziskave kažejo, da ima preobčutljivostna alergična reakcija osrednjo vlogo. Skoraj polovica bolnikov ima vsaj eno, z alergijo povezano bolezen. Hipoteze o alergijski naravi bolezni še niso potrjene (1, 2), vendar je zdravljenje s kortikosteroidi učinkovito pri vseh bolnikih.

Na EGE pomislimo pri pacientu z gastrointestinalnimi simptomi in eozinofilijo oziroma zvišano serumsko koncentracijo imunoglobulinov E, ki pa nista vedno zanesljiv diagnostični kazalnik (1, 3–7). Klinična slika je odvisna od mesta eozinofilnih infiltratov v steni prebavil in od razširjenosti infiltratov v prebavilih (1). Glede na prevladujočo infiltracijo eozinofilcev

Key words: eosinophilic gastroenteritis; hypereosinophilia; corticosteroid therapy

Abstract – Background. Eosinophilic gastroenteritis (EGE) is a rare disorder of unknown etiology, characterised by infiltrating eosinophils into one or more layers of gastrointestinal tract and various gastrointestinal manifestations. Signs and symptoms are related to the layer and extent of bowel involved with eosinophilic infiltration bowel with mucosa, muscle, subserosa or all three affected. Steroid therapy remains the corner stone of treatment.

Patients and methods. This paper describes a case of 70-year-old male patient with eosinophilic mucosal disease of upper intestinal wall repeatedly admitted because of epigastralgias, nausea, vomiting and losing weight. Because of hypereosinophilia, a biopsy of duodenal mucosa was performed, despite the normal endoscopic appearance. Numerous eosinophilic infiltrates were histologically confirmed in mucosa and submucosa and remission followed metilprednisolon therapy.

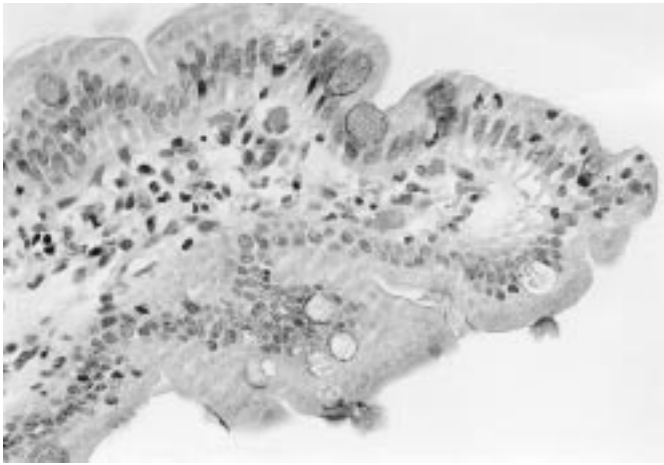
Results. After two years signs of illness reappeared, and again metilprednisolon therapy was followed by remission which still last.

Conclusions. EGE needs to be recognized by the clinician because it can masquerade as the irritable bowel syndrome. The diagnosis of EGE is confirmed by a characteristic biopsy. Treatment is empiric and gauged to the severity of the clinical manifestations.

v steni prebavil ločimo sluznični, mišični, subserozni in mešani tip bolezni.

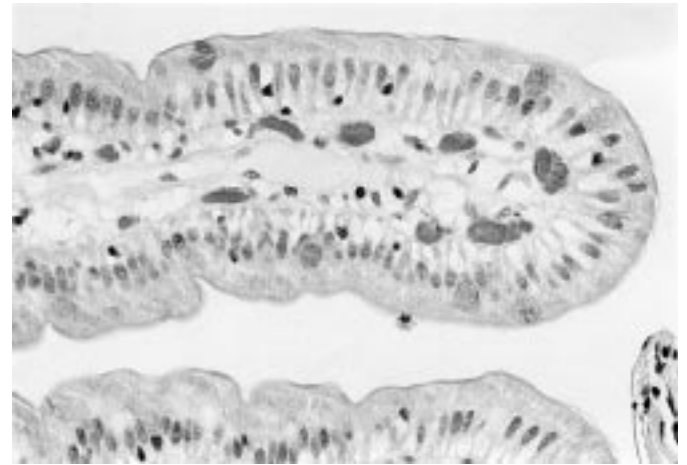
Eozinofilni mukozni infiltrat v sluznici prebavil povzroča neznane bolezenske znake prizadetega organa. Prizadet je lahko katerikoli del prebavne cevi od požiralnika do danke, vključno z žolčevodi (3, 8–10). Mnogi menijo, da je višja incidenca bolezni v zgornjih prebavilih le navidezna, predvsem zaradi lažje dostopnosti za odvzem biopsij (1). Najpomembnejši bolezenski znaki so bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje, driska, krvavitev, lahko so podobni bolezenskim znakom iritabilnega kolona ali kronične vnetne črevesne bolezni (3). Malabsorpcija in hipoproteinemija se pojavita pri bolnikih s prizadeto sluznico tankega črevesa (1, 4).

Prizadetost mišične plasti lahko povzroči zadebelitev stene in posledično zaporo votlega organa (1, 3, 4). Ob subileusu in ileusu dvanajstnika, tankega in debelega črevesa lahko pride



Sl. 1. Biopsija sluznice dvanajstnika pred zdravljenjem. Pri-kazana je zadebeljena resica. V lamini propriji in v epitelu je obilen vnetni infiltrat, ki ga sestavljajo predvsem eozinofilni granulociti. Kreyberg-Jareg; originalna povečava 200-krat.

Figure 1. Endoscopic biopsy of duodenal mucosa before treatment. Villi are blunted. Numerous intraepithelial and lamina propria eosinophils are present. Kreyberg-Jareg; original magnification 200 $\times$.



Sl. 2. Biopsija sluznice dvanajstnika po zdravljenju. Resica je normalnega videza. Ni eozinofilnih granulocitov v lamini propriji in epitelu resice. Kreyberg-Jareg; originalna povečava 200-krat.

Figure 2. Endoscopic biopsy of duodenal mucosa after treatment. Villi are of normal appearance. No eosinophils are present in the lamina propria and epithelium. Kreyberg-Jareg; original magnification 200 $\times$.

tudi do psevdoahalazije ali do obstruktivne zlatenice (1–4, 7, 11–13).

Prizadetost subseroze ima za posledico ascites z visoko koncentracijo eozinofilcev v ascitesu (3).

Prikaz primera

70-letni bolnik (H. I., št. medicinske dokumentacije 2602) je bil prvič hospitaliziran 1995. leta zaradi slabosti, bruhanja in bolečin v epigastriju. V mesecu dni je shujšal za 10 kg. Zvišane telesne temperature ni imel. Zaradi astme in atopičnega dermatitisa je občasno jemal teofilin (Teotard) in flutikazon (Flixotide), zaradi zvišanega krvnega tlaka je jemal enalapril (Enap). Pri kliničnem pregledu nismo ugotovili nepravilnosti. Laboratorijsko smo ugotovili blago levkocitozo ($11,1 \times 10^9/l$) in eozinofilijo (38,8%). Pri gastroskopiji in kolonoskopiji nismo ugotovili patoloških sprememb. Zaradi blago zvišane amilaze (3, 5) smo bolezen opredelili kot akutni idiopatski pankreatitis. Ob ponovnih hospitalizacijah, zaradi podobnih težav, ponovna endoskopija zgornjih in spodnjih prebavil, računalniška tomografija, arteriografija mezenterične arterije niso opredelile vzroka bolnikovih težav. S preiskavami smo izključili parazitarne, maligne, kronično vnetne črevesne bolezni, vaskulitis, hipereozinofilni sindrom in eozinofilni granulom. Septembra 2000 je histološki izvid biopsije antruma želodca in postbulbarnega dvanajstnika pokazal v sluznici in v submukozi številne eozinofilne granulocite in okužbo s *Helicobacter pylori* (sl. 1). Ker se po eradikacijski terapiji stanje ni izboljšalo, smo oktobra 2000 pričeli zdravljenje z metilprednizolonom v dnevnom odmerku 32 mg. Tretji dan zdravljenja je slabost prenehala, bolnik ni več bruhal in ni imel bolečin v trebuhu. Število eozinofilcev v periferni krvi se je normaliziralo. Metilprednizolon v padajočih odmerkih je prejemal sedem tednov. Ob zaključku zdravljenja, novembra 2000, v histološkem izvidu biopsij dvanajstnika in želodca ni bilo eozinofilnih granulocitov (sl. 2).

Februarja 2002 se je bolezen ponovila v isti obliki kot prvič in je po kratkotrajni terapiji z metilprednizolonom izzvenela. Ob kontrolnem pregledu februarja 2003 je bil brez znamenj bolezni. V kontrolnih laboratorijskih preiskavah nismo ugotovili nobenih patoloških vrednosti.

Razpravljanje

EGE je redka bolezen, ki prizadene prebavila. Nanjo moramo pomisliti pri vsakem bolniku z gastrointestinalnimi simptomi in eozinofilijo, kjer smo izključili parazitarne, kronično vnet-

ne črevesne bolezni, limfome, solidne maligne tumorje, celiakijo, vaskulitis (Poliarteritis nodosa, Churg-Strauss sindrom), hipereozinofilni sindrom in eozinofilni granulom (4, 14–16). Ker so bolezenski znaki podobni bolezenskim znakom iritabilnega kolona, moramo EGE izključiti pred postavitvijo diagnoze iritabilnega kolona, še posebej zato, ker odsotnost eozinofilije ne izključuje EGE (3).

Etiologija in patogeneza bolezni nista poznani. Verjetno ima preobčutljivost na posamezne alergene ključno vlogo, saj ima več kot polovica bolnikov alergijo, npr. astmo, ekcem, rinitis, oziroma imajo zvišane serumske vrednosti imunoglobulinov E (1–3, 5–7). Alergenov, ki povzročijo nastanek bolezni, še niso odkrili. Za EGE je značilno povečano nastajanje kemotaktičnih citokinov za eozinofilce, med katerimi ima eotaksin osrednjo vlogo (17). Nakopičeni eozinofilci sproščajo citotoksični kationski protein in tako povzročijo lokalno vnetje (18).

Diagnozo običajno postavimo histološko z najdbo eozinofilnih infiltratov v steni prebavil. Diagnoza je enostavna v zgornjih prebavilih, kjer v zdravi sluznici najdemo le posamezne eozinofilce, težja v spodnjih prebavilih, kjer je v zdravi sluznici število eozinofilcev v steni debelega črevesa do 30 na polje velike povečave. Prizadetost mišične plasti ugotovimo z endoskopskim ultrazvokom, ki je najpomembnejša diagnostična metoda za oceno debeline in strukture stene prebavne cevi. Diagnozo EGE v mišični plasti lahko postavimo le s transmuralno biopsijo, ki običajno zahteva kirurški pristop. Pri subserozni obliki bolezni postavimo diagnozo iz punktata ascitesa, v katerem mora biti prisotna eozinofilija (1, 3, 5, 19, 20).

Zdravljenje je odvisno od poteka bolezni in od kliničnih znakov. Klinične raziskave niso potrdile povezave med alergijo na hrano in EGE. Eliminacijske diete na bolezen praviloma nimajo nobenega učinka (4). Pri blagih oblikah, kjer kot bolezenski znak izstopajo driske, je smiselna uporaba antidiaroidov (loperamid) (20) v običajnih odmerkih ter nadomeščanje železa, kadar je to potrebno. V posameznih primerih so se kot uspešni izkazali tudi kromoglikat (21, 22), ketotifen (23) in monteleukast (24).

Kirurško zdravljenje je potrebno pri vseh bolnikih s simptomi popolnega zaprtja prebavil.

Pri bolnikih s težjo obliko bolezni in hujšanjem je najpomembnejše zdravljenje s kortikosteroidi. Običajno uporabljamo metilprednizolon v odmerku (0,25–0,50 mg/kg telesne teže). Običajno odgovor na zdravljenje ugotovimo po sedmih do štirinajstih dneh (4, 12). Zdravljenje traja 4 do 6 tednov. Nekateri bolniki potrebujejo dolgotrajnejše zdravljenje (5, 12). Zaradi pogostih ponovitev bolezni nekateri bolniki potrebujejo stalno zdravljenje s kortikosteroidi v nizkih odmerkih (1, 4, 12).

Zaključki

EGE je redka bolezen, na katero moramo pomisliti pri bolnikih, pri katerih s standardnimi preiskavami ne moremo opredeliti prebavnih težav. Za potrditev diagnoze je nujen histološki izvid. Zdravljenje je odvisno od poteka bolezni in od kliničnih znakov.

Literatura

1. Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH et al. Eosinophilic gastroenteritis. In: Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH et al eds. *Medicine* (Baltimore) 1970; 49: 299–319.
2. Ureles AL, Alschibaja T, Lodico D. Idiopathic eosinophilic infiltration of the gastrointestinal tract, diffuse and circumscribed. *Am J Med* 1961; 30: 899–901.
3. Talley NJ, Shorter RG, Philips SF et al. Eosinophilic gastroenteritis: A clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer and subserosal tissues. *Gut* 1990; 31: 54–8.
4. Cello JP. Eosinophilic gastroenteritis – a complex disease entity. *Am J Med* 1979; 67: 1097–104.
5. Katz AJ, Goldman H, Grand RJ. Gastric mucosal biopsy in eosinophilic (allergic) gastroenteritis. *Gastroenterology* 1977; 73: 705–9.
6. Caldwell J, Tennenbaum J, Bronstein H. Serum IgE in eosinophilic gastroenteritis – response to intestinal challenge in two cases. *N Engl J Med* 1975; 292: 1388–92.
7. Landres RT, Kuster GGR, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978; 74: 1298–303.
8. Schoonbroodt D, Horsmans Y, Laka A et al. Eosinophilic gastroenteritis presenting with colitis and cholangitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 308–14.
9. Haberkern CM, Christie DL, Haas JE. Eosinophilic gastroenteritis presenting as ileocolitis. *Gastroenterology* 1978; 74: 896–9.
10. Matsushita M, Haji K, Morita Y et al. Eosinophilic gastroenteritis involving the entire digestive tract. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1868–70.
11. MacCarthy RL, Talley NJ. Barium studies in diffuse eosinophilic gastroenteritis. *Gastrointest Radiol* 1990; 15: 183–7.
12. Man F, Chiocca JC. Achalasia due to eosinophil infiltration: Fact or fiction (letter)? *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1561–5.
13. Anon. Case records of Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1992; 326: 1342–3.
14. Walker NI, Croese J, Clouston AD et al. Eosinophilic enteritis in North-eastern Australia. Pathology, association with *Ancylostoma caninum* and implications. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 328–31.
15. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC et al. The idiopathic hypereosinophilic syndrome: Clinical pathophysiology and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1982; 97: 78–84.
16. Blackshaw AJ, Levison DA. Eosinophilic infiltrates of the gastrointestinal tract. *J Clin Pathol* 1986; 39: 1–12.
17. Hogan SP, Mishra A, Brandt EB et al. A critical role for eotaxin in experimental oral antigen-induced eosinophilic gastrointestinal allergy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 6681–93.
18. Talley NJ, Kephart GM, McGovern TW et al. Deposition of eosinophil granule major basic protein in eosinophilic gastroenteritis and celiac disease. *Gastroenterology* 1992; 103: 137–42.
19. Lee CM, Changchien CS, Chen PC et al. Eosinophilic gastroenteritis: 10 years experience. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 70–4.
20. Lee M, Hodges WG, Huggins TL, Lee EL. Eosinophilic gastroenteritis. *South Med J* 1996; 89: 189–93.
21. Van Dellen RG, Lewis JC. Oral administration of cromolyn in a patient with protein-losing enteropathy, food allergy and eosinophilic gastroenteritis. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 441–1.
22. Perez-Milan A, Martin-Lorente JL, Lopez-Morante A et al. Subserosal eosinophilic gastroenteritis treated efficaciously with sodium cromoglycate. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 342–6.
23. Melamed I, Feanny SJ, Sherman PM, Roifman CM. Benefit of ketotifen in patients with eosinophilic gastroenteritis. *Am J Med* 1991; 90: 310–8.
24. Neustrom MR, Friesen C. Treatment of eosinophilic gastroenteritis with montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 506–11.