

Eozinofilni kolitis

Eosinophilic colitis

Dora Bonacin, Dražen Zekanović, Neven Ljubičić*

Sažetak

Zbog nedefiniranih kriterija dijagnostike i velikog broja sekundarnih uzroka eozinofilije kolona, ova je bolest često kasno prepoznata. Bolesnici se prezentiraju s nespecifičnim simptomima, kao što su abdominalna bol, proljev i gubitak na težini, a klinička slika ponajviše ovisi o dubini infiltracije stijenke eozinofilima. Eozinofilni kolitis ima bimodalnu dobnu distribuciju s najčešćom pojavnosti u novorođenčadi i mlađoj odrasloj populaciji. Točan uzrok ove bolesti nije poznat. Dok je u novorođenčadi to najčešće IgE posredovan odgovor na kravlje mlijeko i proteine soje, u odraslih je najčešće rezultat CD4 Th2 odgovora. Endoskopskim pregledom zamijećene promjene stijenke kolona nespecifične su, uslijed čega je potrebna biopsija za potvrdu dijagnoze i isključenje drugih mogućih bolesti. Upalne bolesti crijeva, lijekovi, paraziti, autoimune bolesti vezivnoga tkiva, te idiopatski hipereozinofilni sindrom, mogu stvoriti sličnu kliničku i histološku sliku bolesti, zbog čega je eozinofilni kolitis primarno dijagnoza isključenja. U djece je bolest nakon uvedene dijetne samolimitirajuća, dok je u odraslih potrebno dugotrajno liječenje s obzirom na to da je bolest kronična tijekom razdobljima remisije i relapsa. Najučinkovitijom se pokazala kortikosteroidna terapija, a u slučaju teških refraktornih stanja i razvoja steroidne ovisnosti, uvodi se imunosupresivna terapija.

Ključne riječi: eozinofilni kolitis, biopsija, kortikosteroidna terapija

Summary

Due to undefined diagnostic criteria and a large number of secondary causes of eosinophilia, this disease is often late-detected. Patients are presented with unspecific symptoms such as abdominal pain, diarrhea, weight loss, and its clinical image mostly depends on the depth of eosinophilic infiltration of the intestinal wall. Eosinophilic colitis has bimodal age distribution with the highest prevalence in newborns and young adult population. The exact cause of this disease remains unknown. While in infants the cause is most commonly IgE mediated response to cow's milk and soy protein, in adults it's most commonly the result of CD4 Th2 response. Endoscopically observed colon wall changes are unspecific, so biopsy is needed for the confirmation of the diagnosis and exclusion of other possible diseases. Inflammatory bowel diseases, medicines, parasites, autoimmune connective tissue diseases, idiopathic hypereosinophilic syndrome may create a similar clinical presentation and histological findings, which is why eosinophilic colitis is primarily a diagnosis of exclusion. In children, after dietary measures are introduced, the disease is self-limiting, whereas in adults long-term treatment is needed because it is a chronic relapsing disease with periods of remission. Corticosteroid therapy has proven to be the most effective, whereas in the cases of severe refractory conditions and development of steroid addiction immunosuppressive therapy is introduced.

Keywords: eosinophilic colitis, biopsy, corticosteroid therapy

Med Jad 2019;49(3-4):199-203

* **Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“**, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju (Dora Bonacin, dr. med.; prof. dr. sc. Neven Ljubičić, dr. med.); **Opća bolnica Zadar**, Služba za interne bolesti (izv. prof. dr. sc. Dražen Zekanović, dr. med.); **Sveučilište u Zadru**, Odjel za zdravstvene studije (izv. prof. dr. sc. Dražen Zekanović, dr. med.).

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address*: prof. dr. sc. Ljubičić, dr. med., Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju, Vinogradska 29, 10000 Zagreb
Primljeno/Received 2019-09-16; Ispravljeno/Revised 2019-10-26; Prihvaćeno/Accepted 2019-10-28

Uvod

Eozinofilni kolitis (EK) rijetka je primarna eozinofilna gastrointestinalna bolest (EGIB) koja se može različito klinički prezentirati, ovisno o proširenosti upale kroz stijenku crijeva.¹ Prisutna je upala bogata eozinofilima, bez drugih poznatih uzroka eozinofilije.² Simptomi su nespecifični, od boli, mučnine, povraćanja, do proljeva, gastrointestinalnog krvarenja, opstrukcije, malapsorpcije, gubitka tjelesne težine i ascitesa.³ Najčešće zahvaća novorođenčad i mlađu odraslu populaciju, s jednakom pojavnosti u oba spola.² Definiranih kriterija za dijagnozu ovog patološkog stanja nema, pa eozinofilni kolitis ostaje dijagnoza isključenja.³

Epidemiologija

Prvi put opisan 1936. godine i do sada prikazan u manje od sto prikaza slučajeva, EK predstavlja najrjeđi oblik primarne eozinofilne gastrointestinalne bolesti.⁴ Točna incidencija i prevalencija ove bolesti nisu poznate zbog nedostatka točnih histoloških kriterija dijagnostike i učestale pojave sekundarne eozinofilije uslijed bolesti, kao što su upalne bolesti crijeva i GERB.^{1,5} Bolest se pojavljuje u dvjema dobnim skupinama, kao infantilni oblik sa srednjom dobi postavljanja dijagnoze od 60 dana i u ranoj odrasloj dobi (najčešće kasne 30-e i 40-e godine), iako su zabilježeni slučajevi i u starijih bolesnika.^{2,6}

Etiologija i patogeneza

Iako su prava etiologija i patogeneza EK-a još uvijek nepoznate, poznato je da su rezultat interakcije između genetskih i okolišnih čimbenika.⁷ 80% bolesnika ima pozitivnu anamnezu na alergije ili atopiju. U novorođenčadi je to najčešće alergija na kravlje mlijeko i proteine soje, posredovana IgE protutijelima.⁸

Određene studije ukazuju na to da kod odraslih EK nije bolest posredovana IgE protutijelima, dok druge pronalaze ulogu IgE u njegovoj patogenezi zbog nakupljanja i degranulacije mastocita u stijenci kolona.³ Budući da u odraslih anafilaksija povezana s hranom nije česta pojava, smatra se da EK većinom nije posredovan IgE protutijelima, nego da je rezultat CD4 Th2 odgovora.⁵

Klinička slika

EK se najčešće klinički prezentira abdominalnom boli, različitim stupnjevima proljeva, gubitkom na težini i anoreksijom, a u djece proljevom i rektalnim krvarenjem tijekom prvih nekoliko mjeseci života.^{2,9}

Klinička prezentacija primarnih EGIB ponajviše

ovisi o dubini infiltracije stijenke crijeva eozinofilima. S tim saznanjem Klein i suradnici 1970. podijelili su sve primarne EGIB u tri oblika: mukoza-predominantni, muskularis propria-predominantni (transmuralni) i seroza-predominantni oblik.¹⁰ Mukoza-predominantni oblik, najčešći oblik kod EK-a, prezentira se malapsorpcijom, enteropatijom gubitka proteina i proljevom. Transmuralni oblik prezentira se intestinalnom opstrukcijom i zadebljanjem stijenke kolona.⁵ Kao posljedica intestinalne opstrukcije dolazi do volvulusa, perforacije i intususcepcije crijeva. Infiltracija seroze eozinofilima rezultira pojavom eozinofilnog ascitesa u kojem 80% stanica čine eozinofili.¹

Dijagnoza

Dijagnoza primarnih EGIB postavlja se ovisno o endoskopskim i histološkim nalazima, prisutnim gastrointestinalnim simptomima, perifernoj eozinofiliji (> 500 eozinofila/ μL) i eozinofilnom ascitesu.¹¹ Postavlja se u slučaju odsutnosti svih drugih mogućih uzroka eozinofilije, pa se zato smatra dijagnozom isključenja.³

Karakterističnih endoskopski vidljivih makroskopskih promjena stijenke kolona u slučaju EK-a nema.⁴ Endoskopskim pregledom kolona mogu se vidjeti nespecifične mrljaste eritematozne promjene, površinske ulceracije i edematozna sluznica s gubitkom normalnog vaskularnog crteža. Većina tih promjena najčešće se vidi u mukoza-predominantnom obliku EK-a (Slika 1).⁵



Slika 1. Kolonoskopski vidljive blage upalne promjene, mrljasti eritem, edem sluznice, gubitak normalnog vaskularnog crteža u bolesnika s eozinofilnim kolitisom.

Picture 1 Colonoscopically observed mild inflammatory changes, blotchy erythema, edema of the mucosa, loss of normal vascular image in patients with eosinophilic colitis.

Biopsiju kolona potrebno je napraviti u svrhu potvrde dijagnoze i isključenja drugih mogućih uzroka EK-a.¹² Dok arhitektura sluznice većinom ostaje očuvana, za dijagnozu je bitna zahvaćenost i nalaz edema u muskularis mukozi i submukozi, nalaz eozinofila u epitelu kripti i degranulacija eozinofila.¹ Apscesi kripti i limfonodularna hiperplazija također mogu biti prisutni.⁷ Biopsija mukoze kolona standard je za procjenu gustoće eozinofila. U ovoj procjeni koristi se semikvantitativnim pristupom kojim se iz triju ili više vidnih polja velikog povećanja (HPF- high power field) mjeri njihov broj, pa zatim odredi srednja vrijednost. Ovaj pristup nije idealan zbog još nedefiniranih kriterija za probir eozinofila. Osim kriterija za probir eozinofila, gornja granica normalne gustoće eozinofila stijenke kolona također nije definirana i varira sa segmentom crijeva koji se promatra (Slika 2).^{4,13}

Na radiološkim CT nalazima nalaze se promjene poput cirkumferentnog zadebljanja stijenke kolona, zadebljanja dugog segmenta, od uzlaznog do silaznog kolona i ascites.¹⁴

Diferencijalna dijagnoza

Prije postavljanja dijagnoze primarnog EK-a, ostali mogući uzroci eozinofilije trebaju biti isključeni.⁴ Infiltracija kolona eozinofilima zabilježena je u slučaju infekcije parazitima *Enterobius vermicularis*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichuris trichiura*, gdje je u slučaju sumnje na infekciju potrebno provesti opetovanu analizu stolice i serologiju. Nađena je i povezanost polimiozitisa, dermatomiozitisa i skleroderme s pojavom EK-a. Njegova pojava zabilježena je i u slučaju alogene transplantacije koštane srži i Tolosa-

Huntova sindroma. EK opisan je i kao odgovor na pojedine lijekove, kao što su klozapin, karbamazepin, rifampicin, takrolimus, sulfasalazin, naproksen i nesteroidni protuupalni lijekovi.^{3,15}

Upalne bolesti crijeva mogu imati visoke razine eozinofila, pa se u njihovoj inaktivnoj ili ranoj fazi može postaviti pogrešna dijagnoza EK-a.¹⁶ U slučaju EK-a arhitektura kripti kolona očuvana je, dok je u upalnim bolestima crijeva narušena.¹⁷ Bolesnicima kojima je dijagnosticirana upalna bolest crijeva nije moguće sa sigurnošću postaviti dijagnozu EK-a. To se ponajviše odnosi na Crohnovu bolest, kod koje su razine eozinofila više nego one zabilježene u ulceroznom kolitisu.^{16,17} Kolon također može biti zahvaćen u sklopu idiopatskog hipereozinofilnog sindroma u kojem je prisutna trajna i izražena periferna eozinofilija (Tablica 1).¹⁸

Liječenje i prognoza

Odabir terapije EK-a, u odsutnosti randomizirane kontrolirane studije, temelji se na raznim prikazima slučaja.³ Budući da infiltracija kolona eozinofilima ne ukazuje na pravu težinu bolesti, sama terapija treba primarno biti usmjerena na redukciju simptoma.⁴ Kao najbolja u kontroli simptoma i prva linija terapije, uvodi se kortikosteroidna terapija.³ Pokazala se učinkovitom čak u do 90 % slučajeva.⁸ Većinom se, slično kao u upalnim bolestima crijeva, koristi oralnim dozama prednizona od 1-2 mg/kg dnevno, tijekom 8 tjedana, koje se zatim smanjuju tijekom sljedećih 6-8 tjedana. U slučaju čestih relapsa koristi se dugotrajno niskim dozama kortikosteroida.⁷ Zapažen je i pozitivan učinak budesonida koji u dozama od 6 mg/kg dnevno uzrokuje remisiju bolesti do 2 godine.¹⁹



Slika 2. Eozinofilni infiltrat u lamini proprij (strelice) i epitelu kripti kolona (trokuti).
Picture 2 Eosinophilic infiltrate in the lamina propria (arrows) and epithelium of the crypt colon (triangles).

Tablica 1. Diferencijalna dijagnoza eozinofilnog kolitisa.
 Table 1 Differential diagnosis of eosinophilic colitis.

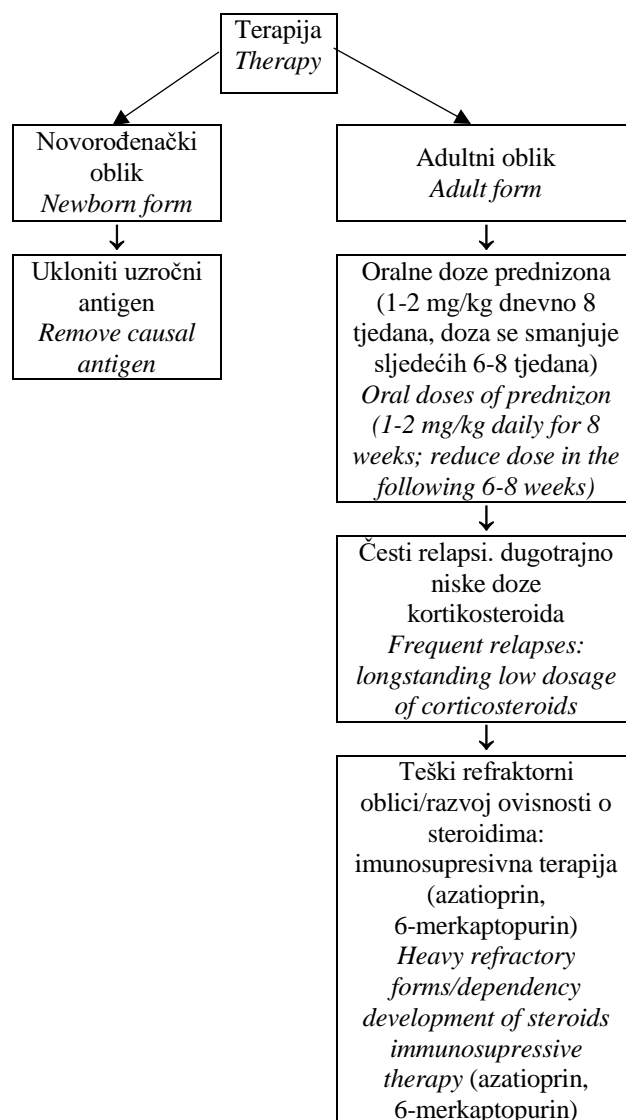
Kolitis uzrokovan lijekovima <i>Colitis caused by medication</i>	klozapin, karbamazepin, rifampicin, takrolimus, sulfasalazin, naproksen, nesteroidni protuupalni lijekovi
Kolitis uzrokovan parazitima <i>Colitis caused by parasites</i>	<i>Enterobius vermicularis</i> , <i>Strongyloides stercoralis</i> , <i>Trichuris trichiura</i>
Autoimune bolesti vezivnoga tkiva <i>Autoimmune disease of connecting tissue</i>	skleroderma, dermatomiozitis, polimiozitis
Upalne bolesti crijeva <i>Inflammatory diseases of the intestine</i>	Crohnova bolest, ulcerozni kolitis
Alogena transplantacija koštane srži <i>Alogene transplant of the bone marrow</i>	
Tolosa-Huntov sindrom <i>Tolosa-Hunt syndrome</i>	
Idiopatski hipereozinofilni sindrom <i>Idiopathic hypereosinophilic syndrome</i>	

U slučaju zamjene EK-a za kolitis uzrokovan parazitima ili lijekovima, sama kortikosteroidna terapija može dovesti do pogoršanja bolesnikova stanja, zbog čega je bitno unaprijed sa sigurnošću isključiti ostale uzroke eozinofilije kolona. Iako 90% slučajeva odgovori na terapiju unutar 2 tjedna, čest je relaps bolesti, uslijed čega je zbog kontinuirane primjene moguć razvoj ovisnosti o steroidima.³ U teškim refraktornim oblicima bolesti i u slučaju ovisnosti o steroidima, može se uvesti imunosupresivna terapija, azatioprin i 6-merkaptopurin, koji inhibicijom citokina i kemokina smanjuju eozinofilnu infiltraciju i tako dovode do poboljšanja simptoma. U slučaju pojave komplikacija indiciran je kirurški pristup (Slika 3).⁸

Dok u odraslih ova kronična bolest s razdobljima aktivnosti i prividne remisije zahtijeva liječenje, u novorođenčadi je samolimitirajuća.⁷ Unutar 72 sata od eliminacije antigena, dolazi do povlačenja simptoma, a broj eozinofila dosegne normalu u roku od 12 mjeseci. Eliminirana hrana može se ponovo uvesti u prehranu u roku od 1 do 3 godine, bez opetovane pojave bolesti.¹

Zaključak

EK, kao najrjeđi oblik primarne EGIB, uslijed nespecifične kliničke prezentacije i mnogih drugih mogućih uzroka eozinofilne infiltracije kolona, primarno je dijagnoza isključenja. Dok je u odraslih terapijski pristup usmjeren na redukciju simptoma, gdje se najuspješnijom pokazala kortikosteroidna terapija, u novorođenčadi bolest je samolimitirajuća.



Slika 3. Terapija eozinofilnog kolitisa.
 Picture 3 Eosinophilic colitis therapy.

Literatura

1. Villanueva MS, Alimi Y. Microscopic colitis (lymphocytic and collagenous), eosinophilic colitis, and celiac disease. *Clin Colon Rectal Surg.* 2015; 28:118-26.
2. Collins MH, Capocelli K, Yang GY. Eosinophilic Gastrointestinal Disorders Pathology. *Front Med.* 2018;4:261.
3. Okpara N, Aswad B, Baffy G. Eosinophilic colitis. *World J Gastroenterol.* 2009;15:2975-9.
4. Bates AW. Diagnosing eosinophilic colitis: histopathological pattern or nosological entity? *Scientifica (Cairo).* 2012;2012:1-9.
5. Alfadda AA, Storr MA, Shaffer EA. Eosinophilic colitis : an update on pathophysiology and treatment. *Br Med Bull.* 2011;100:59-72.
6. Mansoor E, Saleh MA, Cooper GS. Prevalence of Eosinophilic Gastroenteritis and Colitis in a Population-Based Study, From 2012 to 2017. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:1733-41.
7. Alfadda AA, Storr MA, Shaffer EA. Eosinophilic colitis: epidemiology, clinical features, and current management. *Therap Adv Gastroenterol.* 2011;4: 301-9.
8. Díaz Del Arco C, Taxonera C, Olivares D, Fernández Acenero MJ. Eosinophilic colitis : Case series and literature review. *Pathol Res Pract.* 2018;214:100-4.
9. Hurrell JM, Genta RM, Melton SD. Histopathologic diagnosis of eosinophilic conditions in the gastrointestinal tract. *Adv Anat Pathol.* 2011;18: 335-48.
10. Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, Jeffries GH. Eosinophilic gastroenteritis. *Med.* 1970;49:299-319.
11. Dionisio de Suosa I, Bonito N, Pais A, Gervásio H. Eosinophilic colitis. *BMJ Case Rep.* 2016.
12. Diaz Del Arco C, Taxonera C, Munoz LE, Olivares D, Fernandez Acenero MJ. Eosinophilic colitis: experience in a large tertiary hospital. *Rom J Morphol Embriol.* 2017;58:783-9.
13. Gonsalves N. Food allergies and eosinophilic gastrointestinal illness. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007; 36:75-91.
14. Brandon JL, Schroeder S, Furuta GT, Capocelli K, Masterson JC, Fenton LZ. CT imaging features of eosinophilic colitis in children. *Pediatr Radiol.* 2013; 43:697-702.
15. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:11-28.
16. Uzunismail H, Hatemi I, Dogasoy G, Akin O. Dense eosinophilic infiltration of the mucosa preceding ulcerative colitis and mimicking eosinophilic colitis : report of two cases. *Turkish J Gastroenterol.* 2006; 17:53-7.
17. Katsanos KH, Zinovieva E, Lambri E, Tsianos EV. Eosinophilic-Crohn overlap colitis and review of the literature. *J Crohns Colitis.* 2011;5:256-61.
18. Roufosse FE, Goldman M, Cogan E. Hyper-eosinophilic syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2:37.
19. Tan AC, Kruiemel JW, Naber TH. Eosinophilic gastroenteritis treated with non-enteric-coated budesonide tablets. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 13:425-7.
20. Gaertner WB, Macdonald JE, Kwaan MR, et al. Eosinophilic Colitis: University of Minnesota Experience and Literature Review. *Gastroenterol Res Pract.* 2011.

