

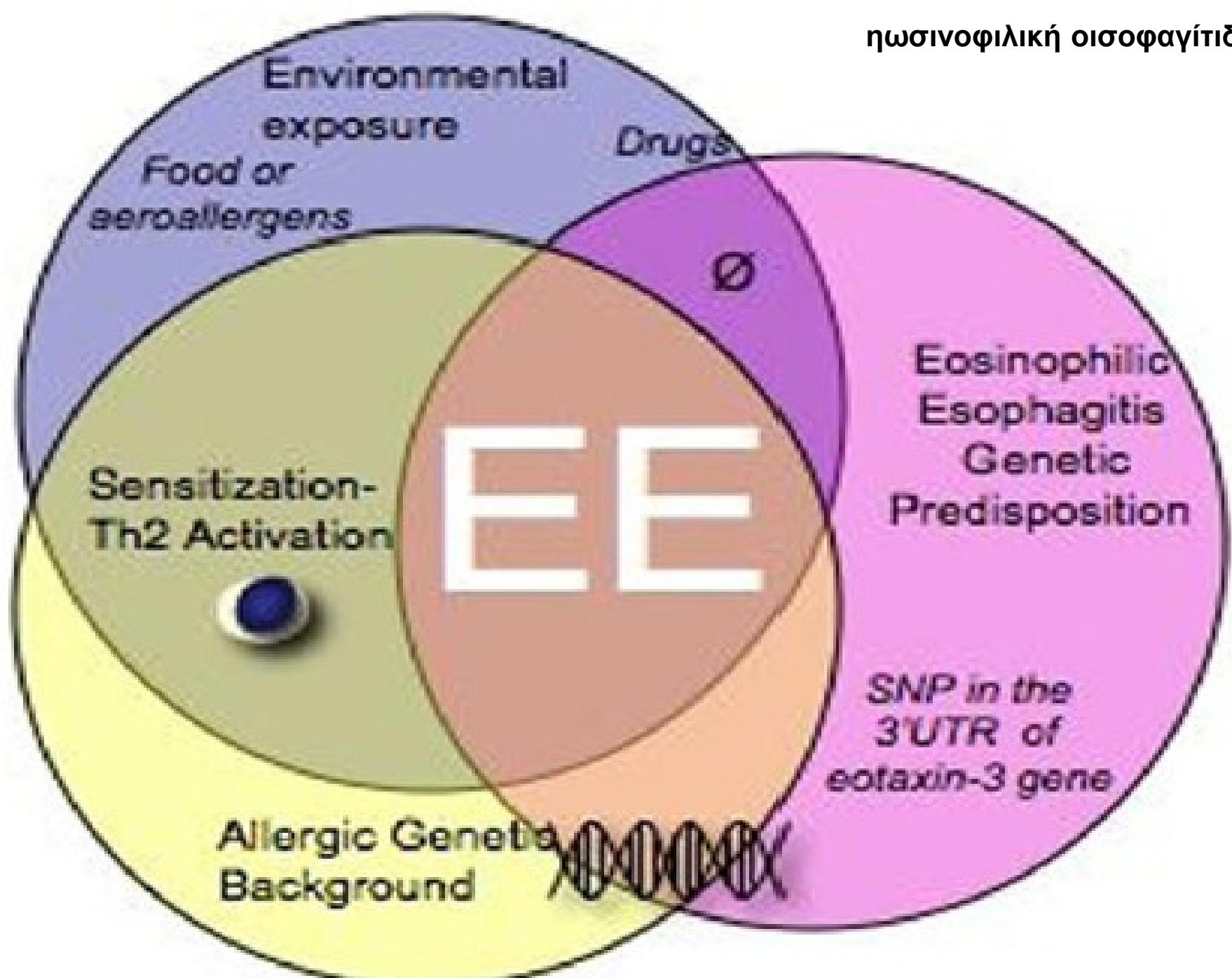
9^η Εκπαιδευτική διημερίδα ΕΠΕΓΕ
Αθήνα 24-25 Σεπτεμβρίου 2011



Σπυρίδων Ν. Σγούρος
Γαστρεντερολογική Κλινική
Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

- Ποιοι είναι οι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της νόσου;
- Ποιος ο παθογενετικός ρόλος της ΓΟΠ και του γαστρικού οξέος;
- Γιατί η νόσος αφορά κυρίως νέους άνδρες;
- Πότε ο κλινικός γιατρός και ο ενδοσκόπος θα υποψιασθούν τη νόσο και πως θα την τεκμηριώσουν;
- Πως η θεραπεία με PPI επιδρά στην φυσική ιστορία της νόσου;
- Ποια η θεραπευτική αντιμετώπιση με βάση την φυσική ιστορία της νόσου;

**ποιοι είναι οι πιθανοί παθοφυσιολογικοί
μηχανισμοί της νόσου;**



παθογένεια: κληρονομικότητα

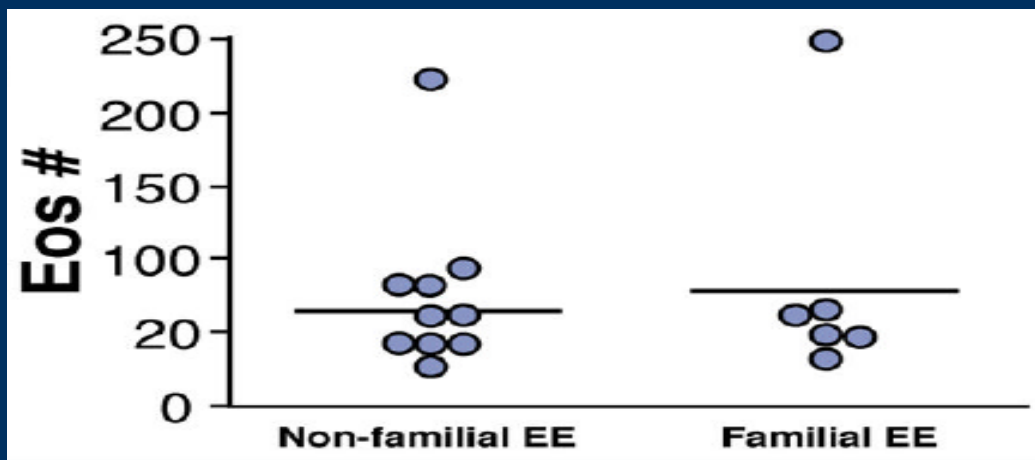
8% παιδιατρικών ασθενών έχουν τουλάχιστον ένα συγγενή 1^{ου} βαθμού με ΗΟ

Noel RJ, et al. N Engl J Med 2004

sibling recurrence risk ratio (λ_s):

αν επιπολασμός = 5/100.000 τότε $\lambda_s=80$

Blanchard C, et al. J Allergy Clin Immunol 2006



26 οικογένειες
59 ασθενείς
συμπτώματα &
ενδοσκοπικά ευρήματα NS

Collins MH, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2008

παθογένεια: αλλεργία

επιδημιολογικά δεδομένα

-70% ιστορικό αλλεργικών νοσημάτων ή θετικών
δερμοαντιδράσεων κυρίως σε τροφές

Noel RJ, et al. N Engl J Med 2004

Spergel JM, et al. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007

-σπάνια (<15%) η τροφική αναφυλαξία γεγονός που
πιθανώς υποδηλώνει non-IgE mediated τροφική
αλλεργία

Assa'ad AH, et al. J Allergy Clin Immunol 2007

-εποχιακή κατανομή συμπτωμάτων και αύξηση αριθμού
ηωσινοφίλων την άνοιξη και καλοκαίρι
(αεριοαλλεργιογόνα)

Wang FY, et al. J Clin Gastroenterol 2007

παθογένεια: αλλεργία

θεραπευτικά δεδομένα

-αποφυγή συγκεκριμένων τροφών (γάλα, αυγό, σόγια, καλαμπόκι, κοτόπουλο, βοδινό, σιτηρά, φιστίκια), με βάση το αποτέλεσμα δερμοαντιδράσεων, οδηγεί σε ύφεση συμπτωμάτων και ελάττωση του αριθμού των ηωσινοφίλων

Spergel JM, et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2005

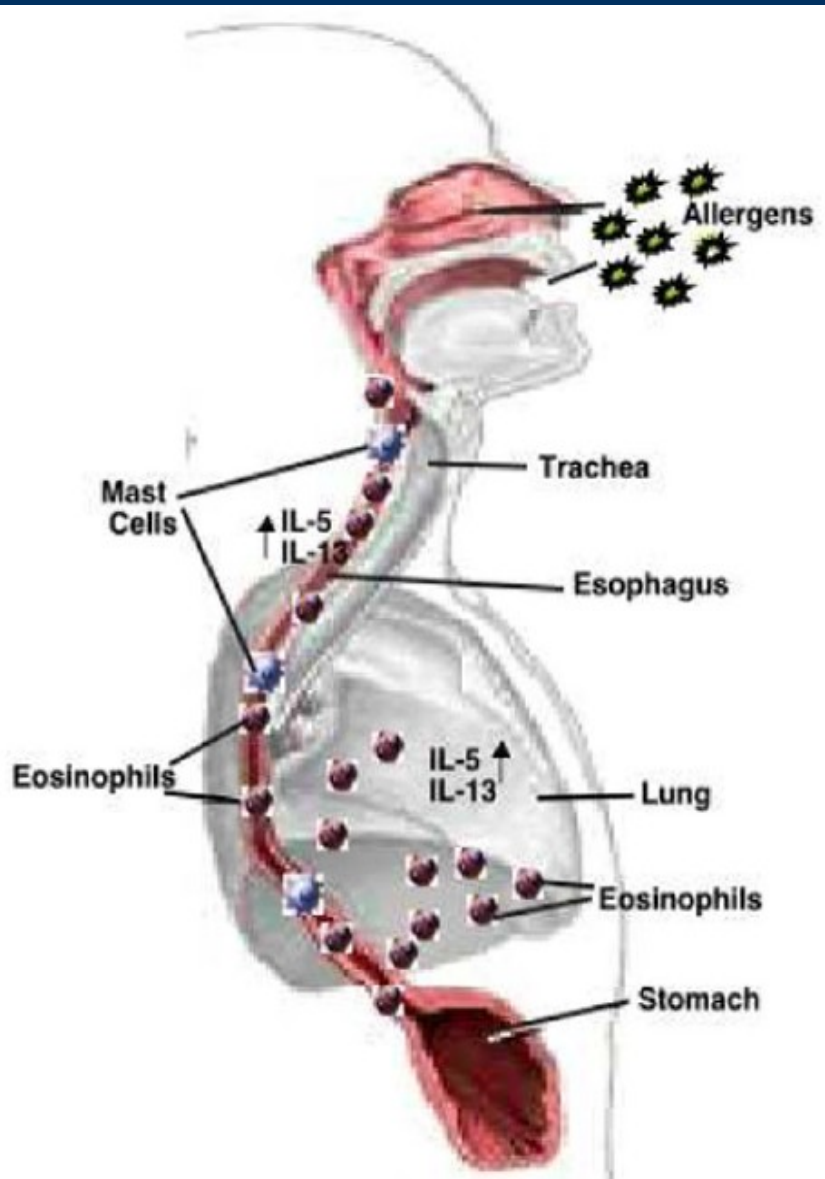
-στοιχειακή δίαιτα (βασισμένη κυρίως σε αμινοξέα)

Liacouras CA, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2005

-αποφυγή 6 τροφών (γάλα αγελάδας, αυγό, σόγια, φιστίκια, σιτηρά, θαλασσινά) συγκρίσιμα αποτελέσματα με στοιχειακή δίαιτα

Kagalwalla AF et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2006

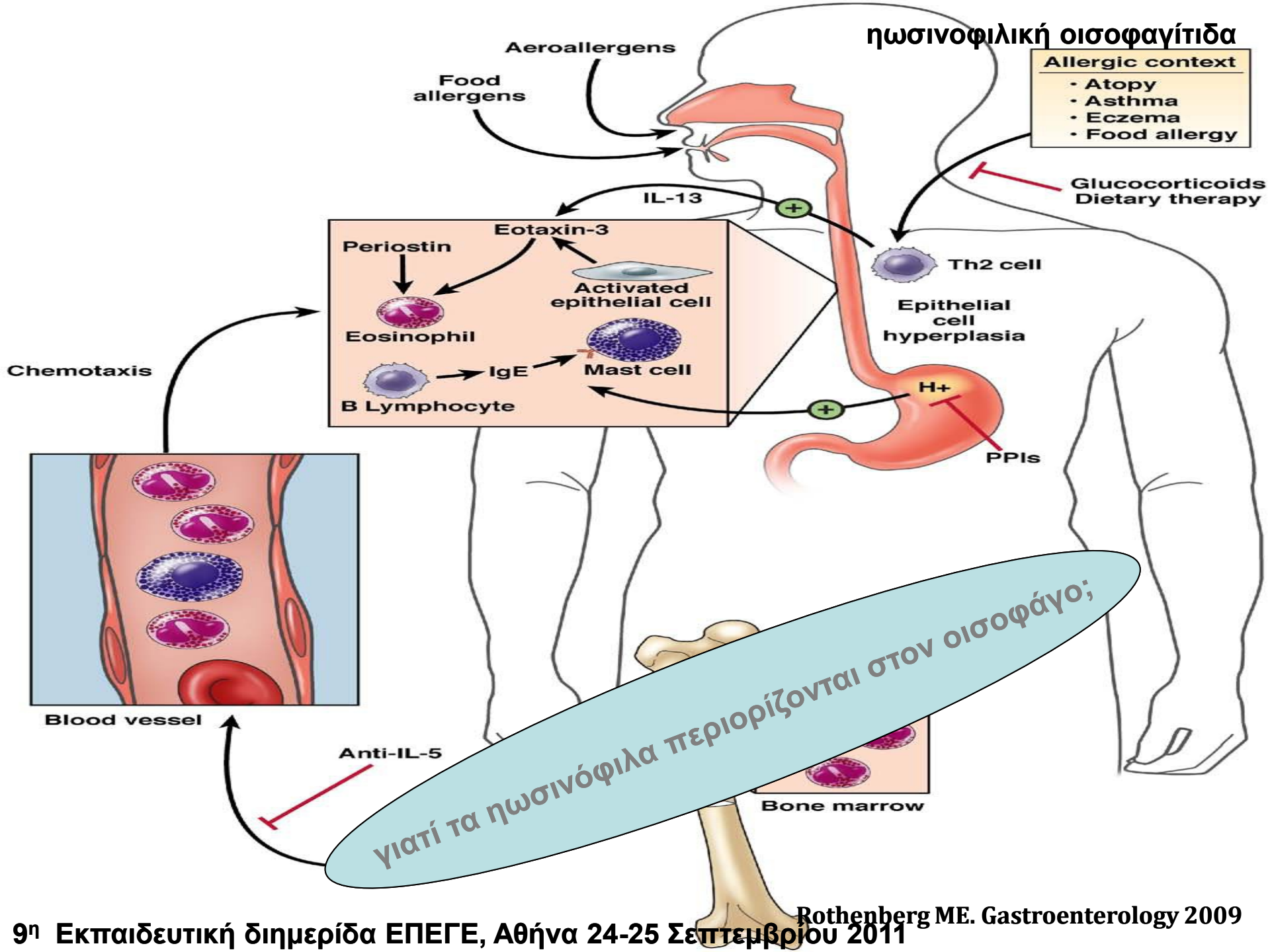
παθογένεια



τροφικά και περιβαλλοντικά
αλλεργιογόνα προκαλούν
αυξημένη παραγωγή IL-5 και IL-
13 από τα μονοπύρρηνα του
αίματος σε ενήλικες ασθενείς με
ΗΟ

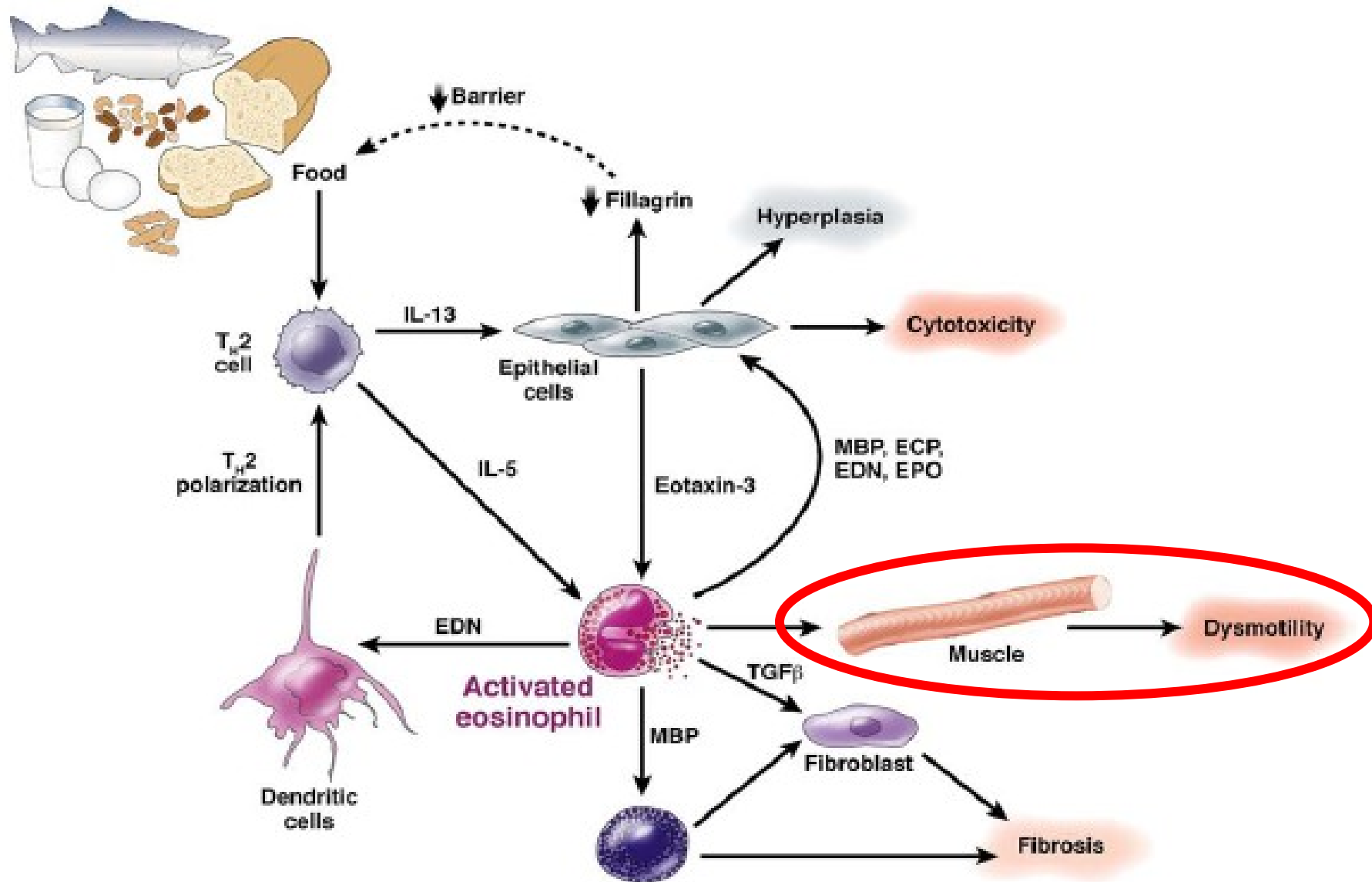
Yamazaki K, et al. Dig Dis Sci 2006

ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα

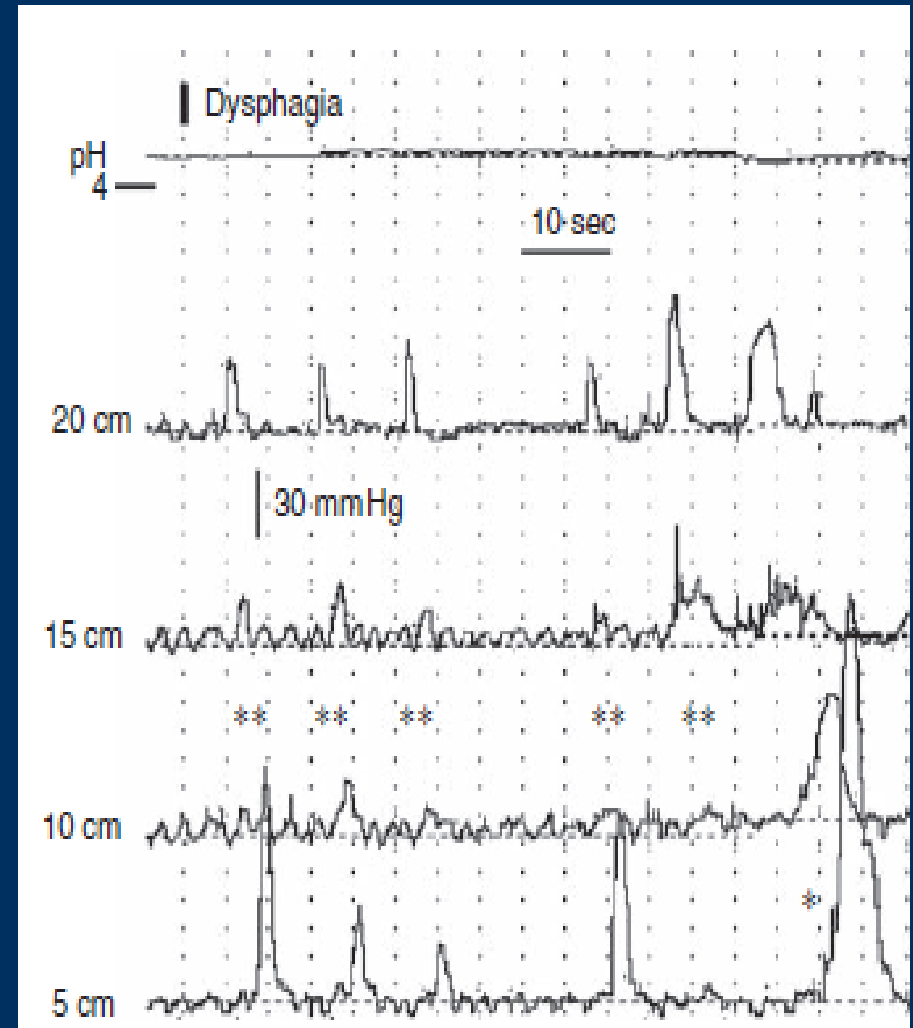
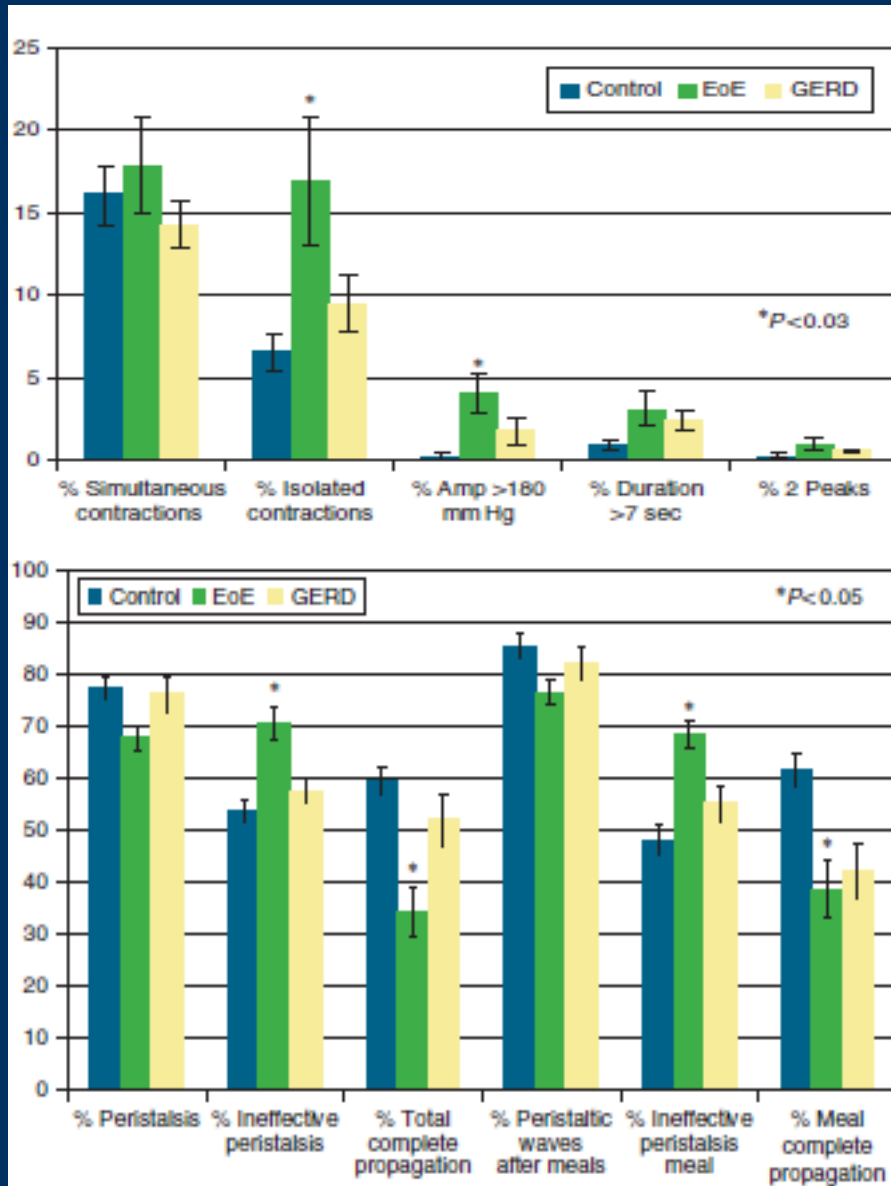


γιατί τα ηωσινόφιλα περιορίζονται στον οισοφάγο;

παθογένεια: τα ηωσινόφιλα

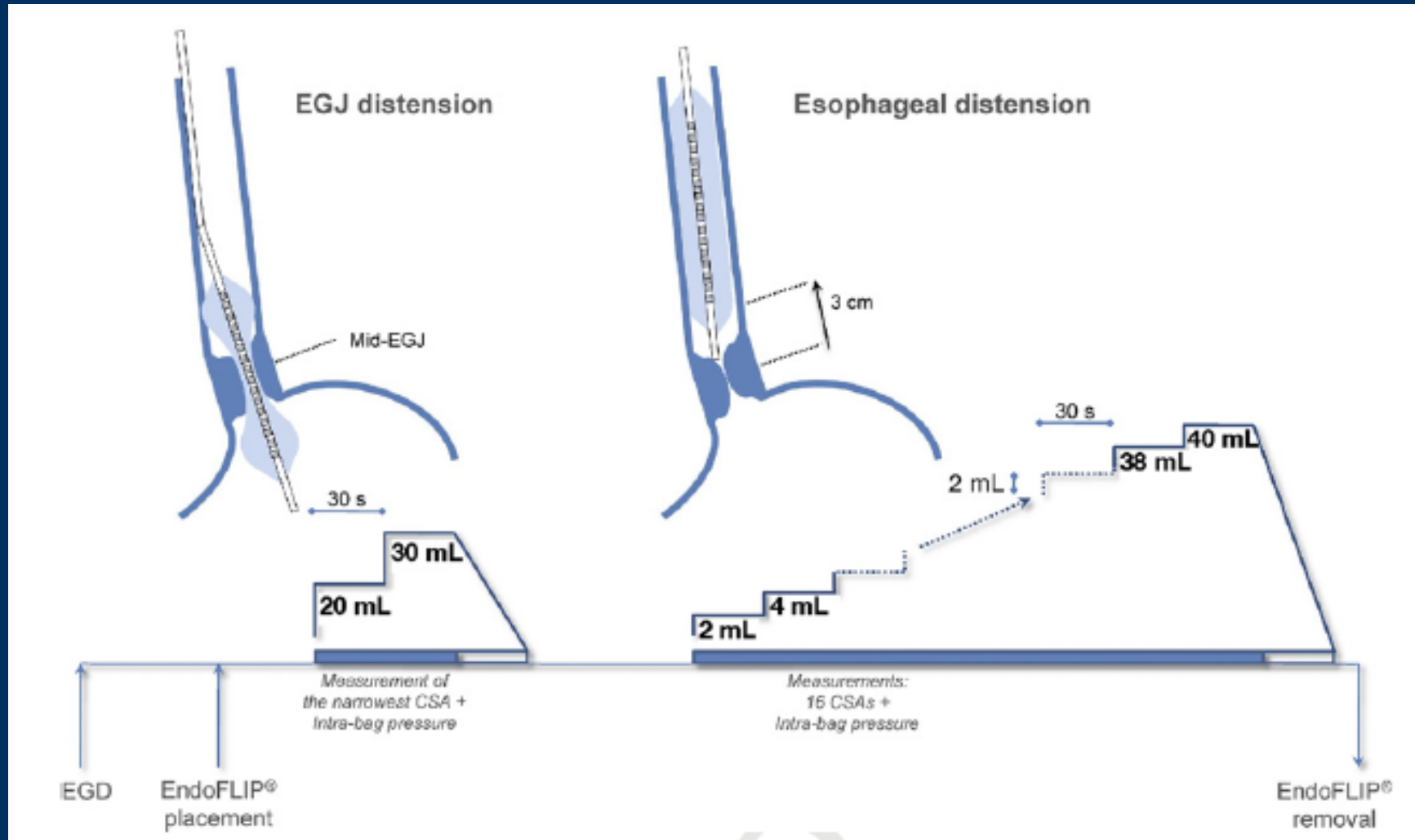


παθογένεια: κινητικές διαταραχές



Nurko S, et al. Am J Gastroenterol 2009

παθογένεια: ευενδοτότητα



Kwiatek MA, et al. *Gastroenterology* 2010

παθογένεια: ευενδοτότητα

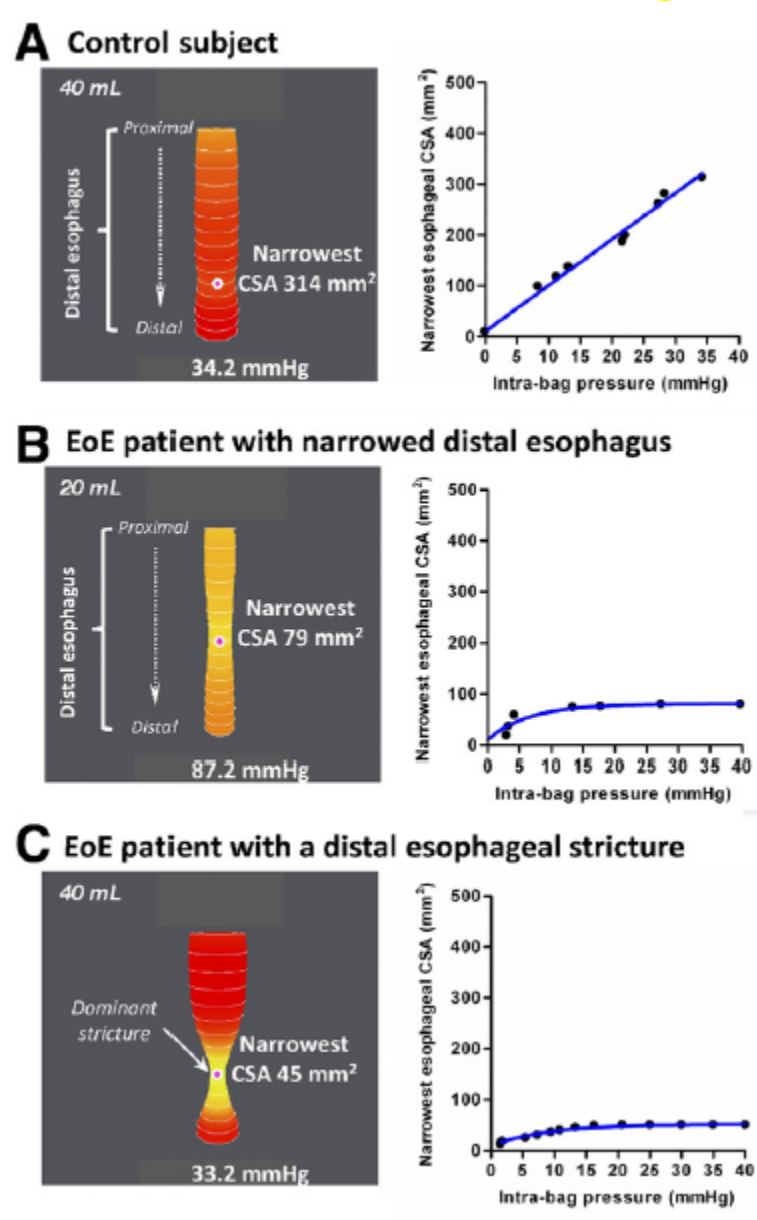


Table 2. Distension Plateau Values of Distensibility Curves Computed From the Averaged Individual Coefficients of the 1-Phase Exponential Association Model

	Distension plateau, ^a mm ²
Control subjects (n = 15)	438 (227–491)
EoE patients (n = 33)	259 (78–491) ^b
No PPI therapy (n = 13)	226 (95–373) ^b
On PPI therapy (n = 20)	277 (80–491) ^b
Rings ± furrows (n = 24)	267 (117–491) ^b
Rings ± furrows + stricture (n = 9)	171 (70–387) ^b

Table 3. Cross-Sectional Area At the Diaphragmatic Hiatus (Narrowest Esophagogastric Junction Cross-Sectional Area Measured by the EndoFLIP) and the Pressure Within the EndoFLIP Bag During Volume Distensions

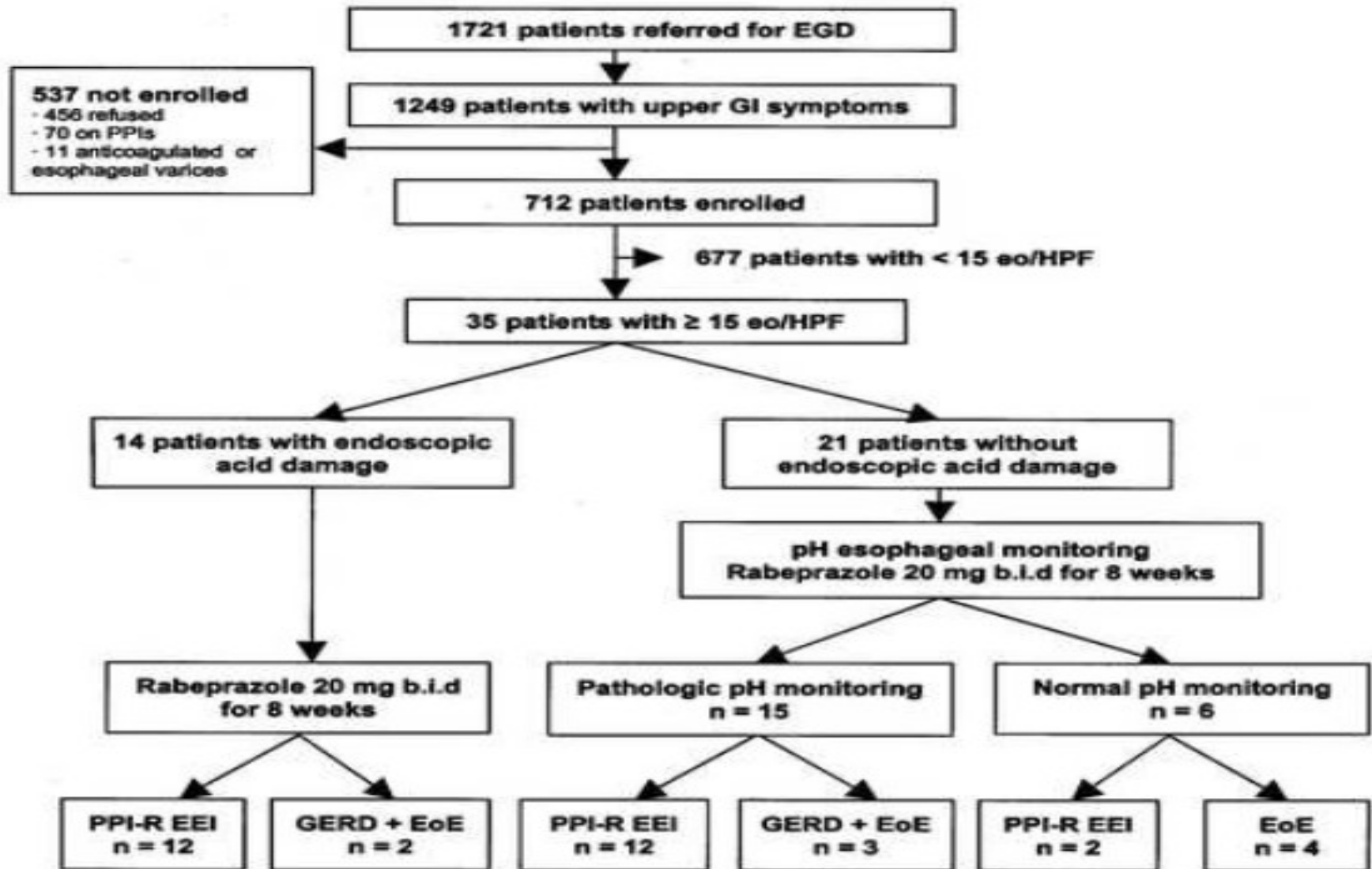
	Hiatal CSA, ^a mm ²		Intrabag pressure, mm Hg	
EndoFLIP bag volume, mL	Control subjects (n = 15)	EoE patients (n = 33)	Control subjects (n = 15)	EoE patients (n = 33)
20	15 (9–23)	13 (4–28) ^b	19 (13–33)	21 (7–30)
30	22 (9–62)	14 (4–54) ^b	24 (18–39)	29 (14–37)

Kwiatek MA, et al. *Gastroenterology* 2010

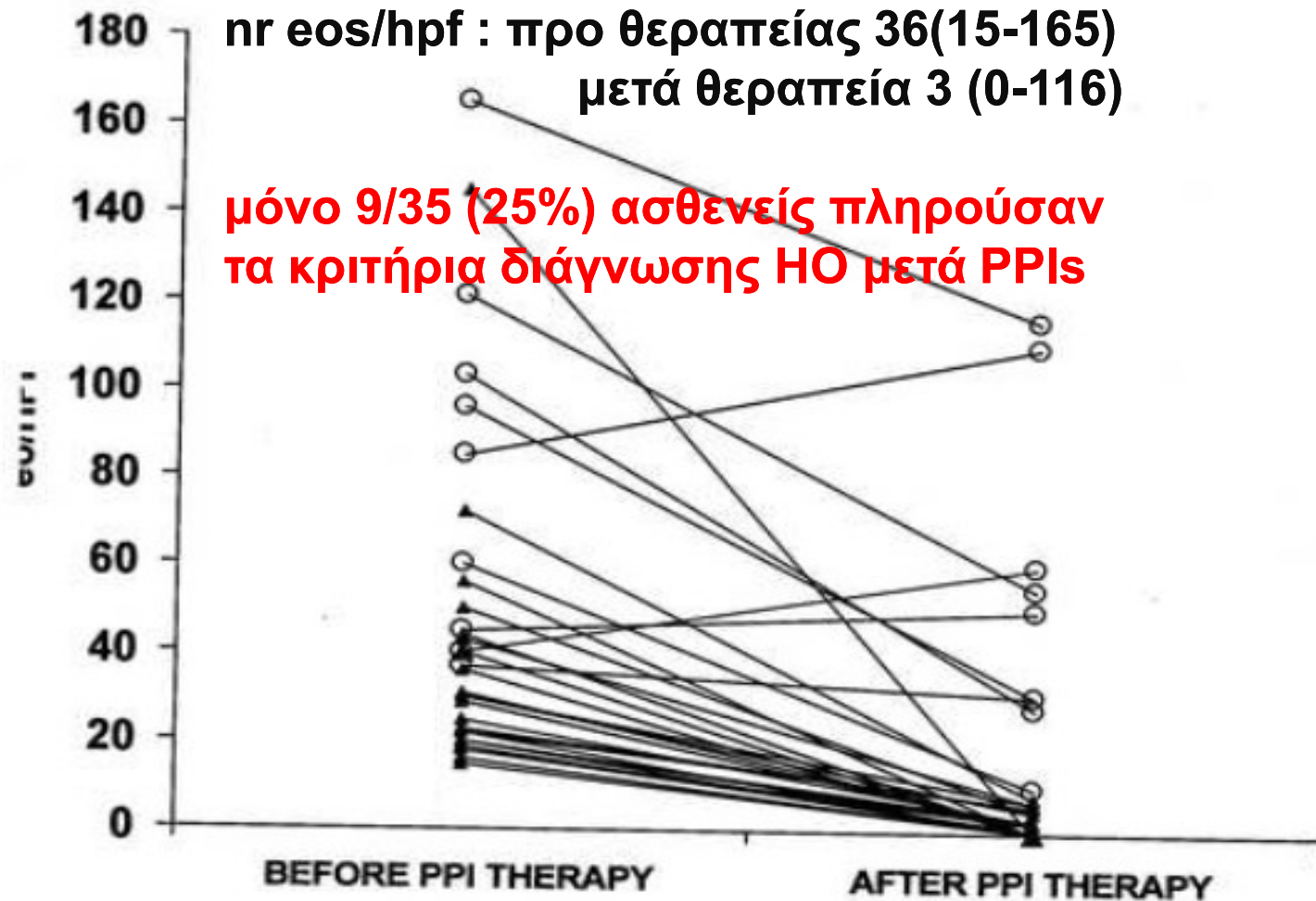
**ποιος ο παθογενετικός ρόλος της ΓΟΠ
και του γαστρικού οξέος;**

ο ρόλος του γαστρικού οξέος

Molina-Infante J, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2010

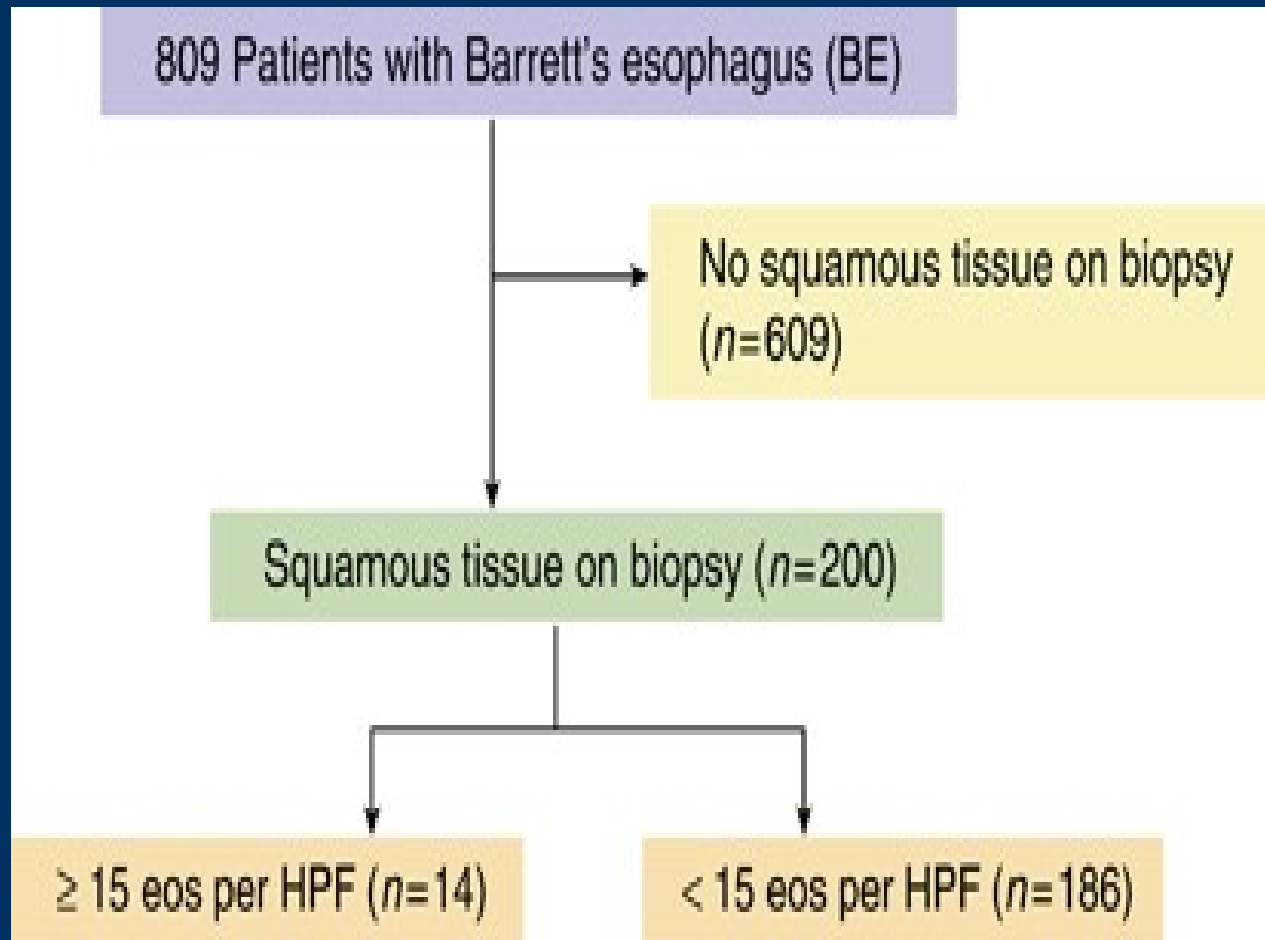


ο ρόλος του γαστρικού οξέος



Molina-Infante J, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2010

ο ρόλος του γαστρικού οξέος



Ravi K, et al. Am J Gastroenterol in press

ο ρόλος του γαστρικού οξέος

	< 15 ηωσ/κοπ	> 15 ηωσ/κοπ	OR (95% CI)
συμπτώματα			
δυσφαγία	19/186 (10%)	4/14 (29%)	0,06
καύσος	23/186 (12%)	3/14 (21%)	0,04
φάρμακα			
όχι ΑΑΠ	17/186 (9%)	3/14 (21%)	0,15
ΑΑΠ x 1	69/186 (37%)	4/14 (29%)	0,58
ΑΑΠ x 2	100/186 (54%)	7/14 (50%)	0,79
ενδοσκοπικά ευρήματα			
δακτύλιοι	1/186 (1%)	2/14 (14%)	0,01
ευθρυπτότητα	0/186 (0%)	1/14 (7%)	0,07
στένωση άνω - μέσου	4/186 (2%)	0/14 (0%)	1,0
περιφ. στένωση	9/186 (5%)	1/14 (7%)	0,52
άλλα ΗΟ	5/186 (3%)	2/14 (14%)	0,08

Ravi K, et al. Am J Gastroenterol; in press

ο ρόλος του H_p

Dellon ES, et al. Gastroenterology; in press

Table 4. Unadjusted and Adjusted ORs for the Association Between *H pylori* and Histologic Esophageal Disease

	<i>H pylori</i> positive	<i>H pylori</i> negative	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI) ^a
Main outcome				
Normal esophageal biopsy specimens	4048	52,253	1.00 (ref)	1.00 (ref)
Any esophageal eosinophilia	326	5441	0.77 (0.69–0.87)	0.82 (0.73–0.92)
By level of eosinophilia (eos/hpf) ^b				
≥15	333 ^c	5458 ^c	0.79 (0.70–0.88)	0.83 (0.74–0.93)
≥45	96	1642	0.75 (0.61–0.93)	0.81 (0.66–1.00)
≥75	32	575	0.72 (0.50–1.03)	0.77 (0.54–1.10)
≥90	15	373	0.52 (0.31–0.87)	0.56 (0.33–0.97)
By EoE certainty ^b				
Reflux esophagitis on biopsy	3798	52,086	0.94 (0.90–0.99)	0.94 (0.89–0.98)
Any esophageal eosinophilia	326	5441	0.77 (0.69–0.87)	0.82 (0.73–0.92)
Histologic EoE	208	3751	0.72 (0.62–0.83)	0.77 (0.66–0.89)
Histologic EoE with dysphagia or clinical suspicion for EoE and no reflux or Barrett's esophagus	121	2246	0.70 (0.58–0.84)	0.74 (0.61–0.89)
Histologic EoE with dysphagia or clinical suspicion for EoE and no reflux or Barrett's esophagus and esophageal eosinophilic microabscess	38	778	0.63 (0.45–0.87)	0.68 (0.49–0.94)
≥90 eos/hpf	15	373	0.52 (0.31–0.87)	0.56 (0.33–0.97)

γιατί η νόσος αφορά κυρίως νέους άνδρες;

**πότε ο κλινικός ιατρός και ο ενδοσκόπος θα
υποψιαστούν τη νόσο και πως θα την
τεκμηριώσουν;**

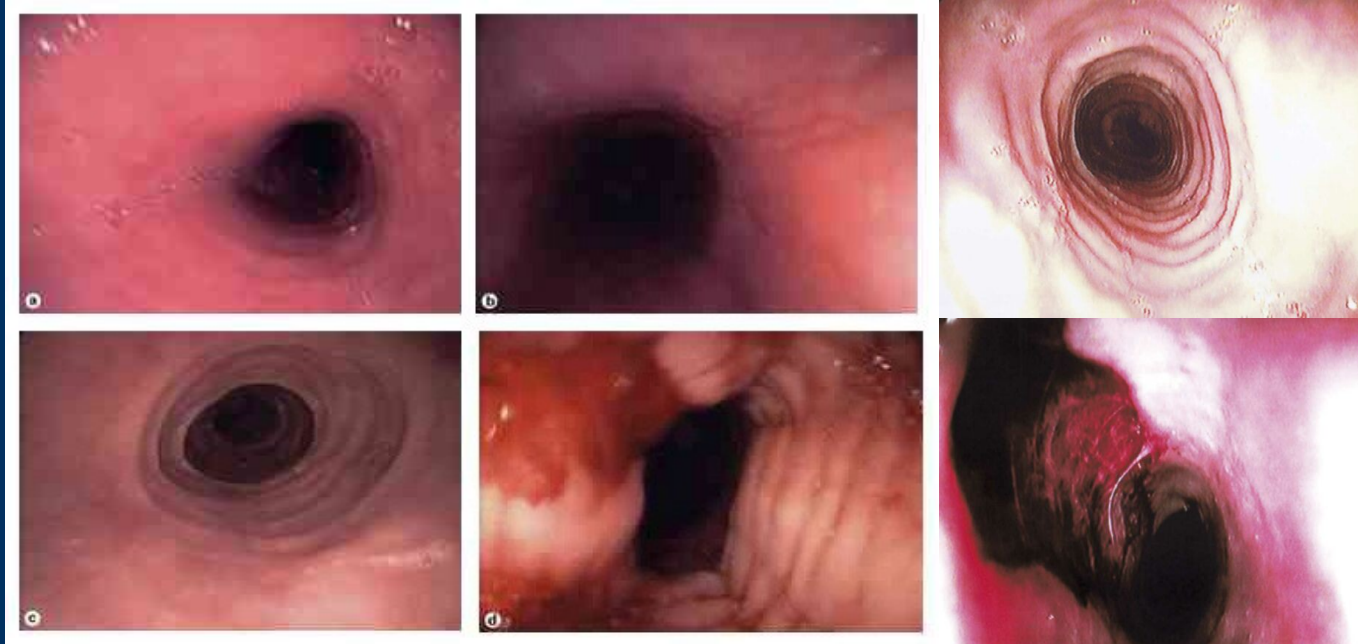
κλινική εικόνα

- A/Θ:3/1
- δυσφαγία (93%)
- ενσφήνωση βλωμού (62%)
- οπισθοστερνικός καύσος (24%)
- ΜΚΑΘΠ, έμετοι, οδυνοφαγία
- ιστορικό αλλεργίας (52%)
- περιφερική ηωσινοφιλία (31%)
- αύξηση IgE (55%)
- ευρήματα ΜΕΚΔΟ (40%)
- παθολογική πεχαμετρία (10%)

Sgouros SN et al. Endoscopy 2006; 38:515-20

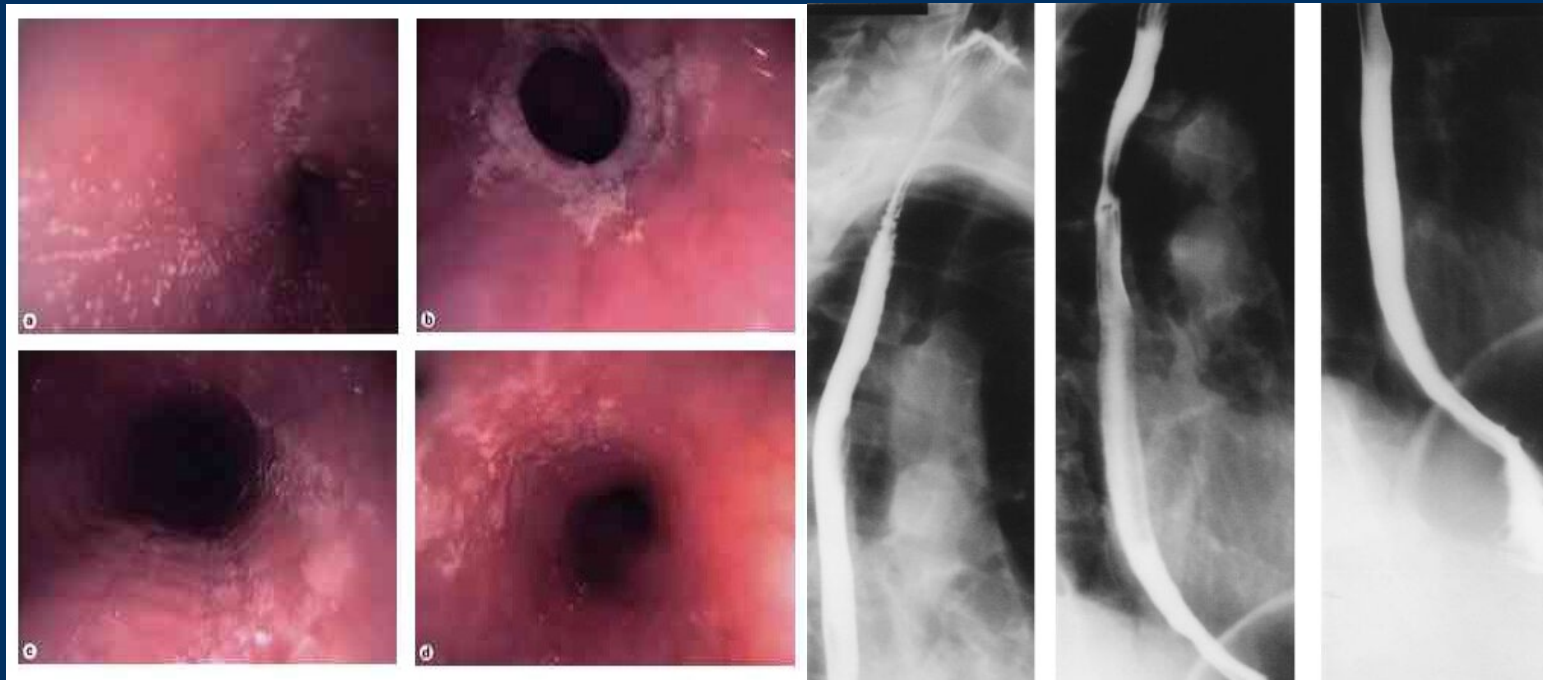
ενδοσκοπική εικόνα

- ευθρυπτότητα βλεννογόνου / οίδημα (59%)
- πολλαπλοί ή μεμονωμένοι δακτύλιοι (49%)



ενδοσκοπική εικόνα

- λευκωπά στίγματα / υπεργέρσεις (16%)
- στένωση (40%)
- φυσιολογική ενδοσκόπηση (9%)



διάγνωση

GASTROENTEROLOGY 2007;133:1342-1363

AGA INSTITUTE

Eosinophilic Esophagitis in Children and Adults: A Systematic Review and Consensus Recommendations for Diagnosis and Treatment

Sponsored by the American Gastroenterological Association (AGA) Institute and North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

**1. οισοφαγικά
συμπτώματα**

2. > 15 eos/hpf

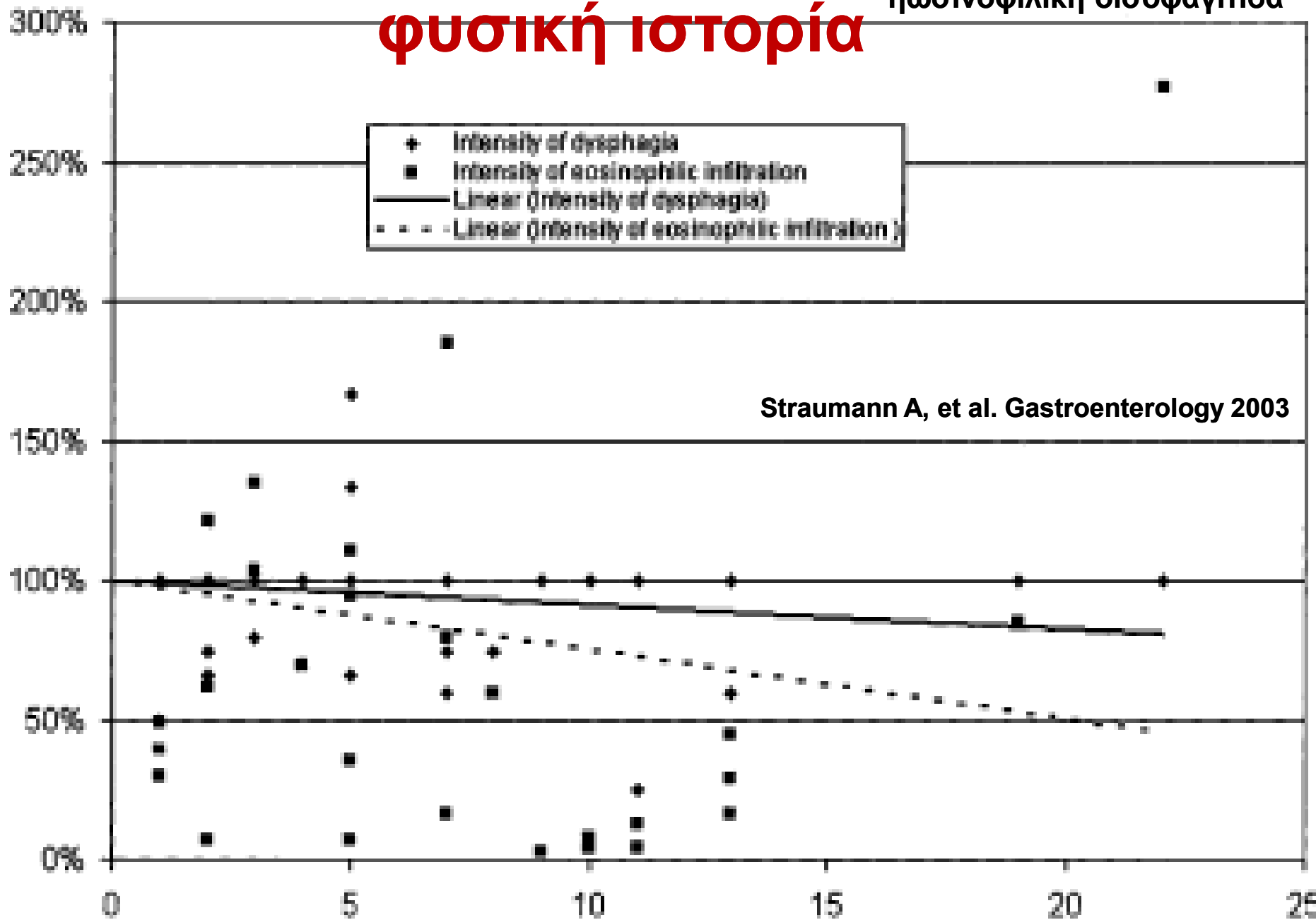
3. PPI test (-) ή normal

24h esophageal pH

- ΓΟΠΝ
- νόσος Crohn
- νοσήματα συνδετικού ιστού
- υπερηωσινοφιλικό σύνδρ.
- λοίμωξη
- ηωσινοφιλική γαστρεντερίτις
- φάρμακα

πως η θεραπεία με ΑΑΠ βοηθά στη φυσική ιστορία της νόσου;

φυσική ιστορία

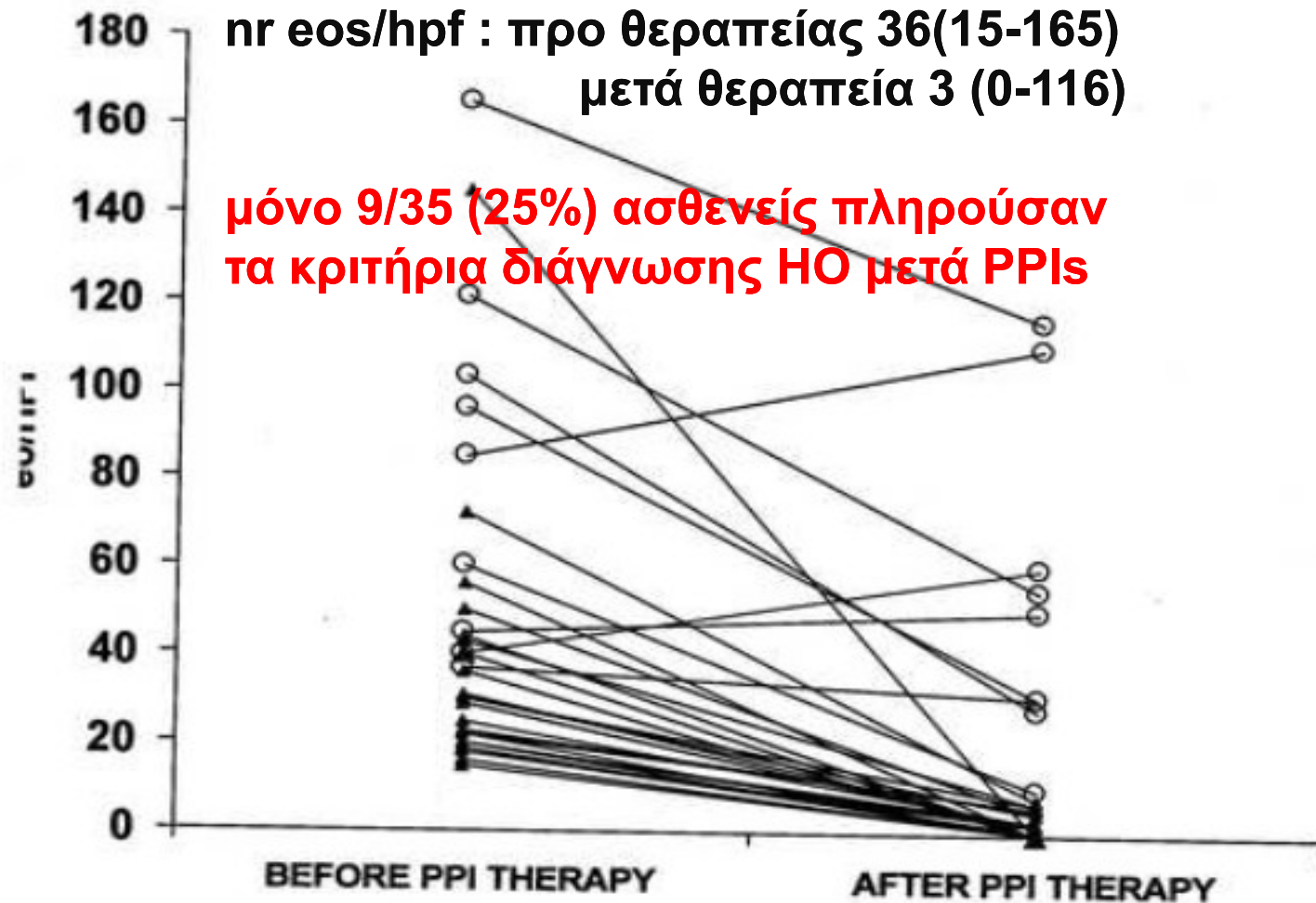


φυσική ιστορία

	Baseline examination	Follow-up examination
Abnormalities in physical examination, <i>no.</i>	0	0
Body mass index (kg/m^2), <i>mean (range)</i>	23.5 (15.1–32.5)	24.6 (17.9–34.6)
Hemoglobin (g/dL), <i>mean (range)</i>	14.7 (12.5–16.7)	14.8 (13.1–16.8)
Peripheral white blood cells (cells/mm^3), <i>mean (range)</i>	6592 (4100–10,100)	5983 (4100–8000)
Peripheral blood lymphocytes (cells/mm^3), <i>mean (range)</i>	2083 (940–2930)	1819 (1185–2835)
Peripheral blood eosinophils (cells/mm^3), <i>mean (range)</i>	446 (75–1185)	359 (55–855)
Normal value ^a ($<350 \text{ cells}/\text{mm}^3$), <i>no.</i>	12 (50%)	15 (50%)
Mild elevation ($350\text{--}1500 \text{ cells}/\text{mm}^3$), <i>no.</i>	12 (50%)	15 (50%)
Moderate elevation ($>1500 \text{ cells}/\text{mm}^3$), <i>no.</i>	0 (0%)	0 (0%)
C-reactive protein (mg/L), <i>mean (range)</i>	5.3 ($<5\text{--}9.9$)	<5 (all <5)
Total serum protein (g/L), <i>mean (range)</i>	70.8 (63.7–86.6)	71.8 (66.8–77.1)
Serum albumin (g/L), <i>mean (range)</i>	45.5 (40.7–53.0)	44.2 (39.8–49.4)
Total IgE ^a		
Normal values ($<100 \text{ U}/\text{mL}$), <i>no.</i>	8 (30.8%)	10 (33.3%)
Mild elevation ($100\text{--}200 \text{ U}/\text{mL}$), <i>no.</i>	7 (26.9%)	7 (23.3%)
Severe elevation ($>200 \text{ U}/\text{mL}$), <i>no.</i>	11 (42.3%)	13 (43.3%)

Straumann A, et al. Gastroenterology 2003

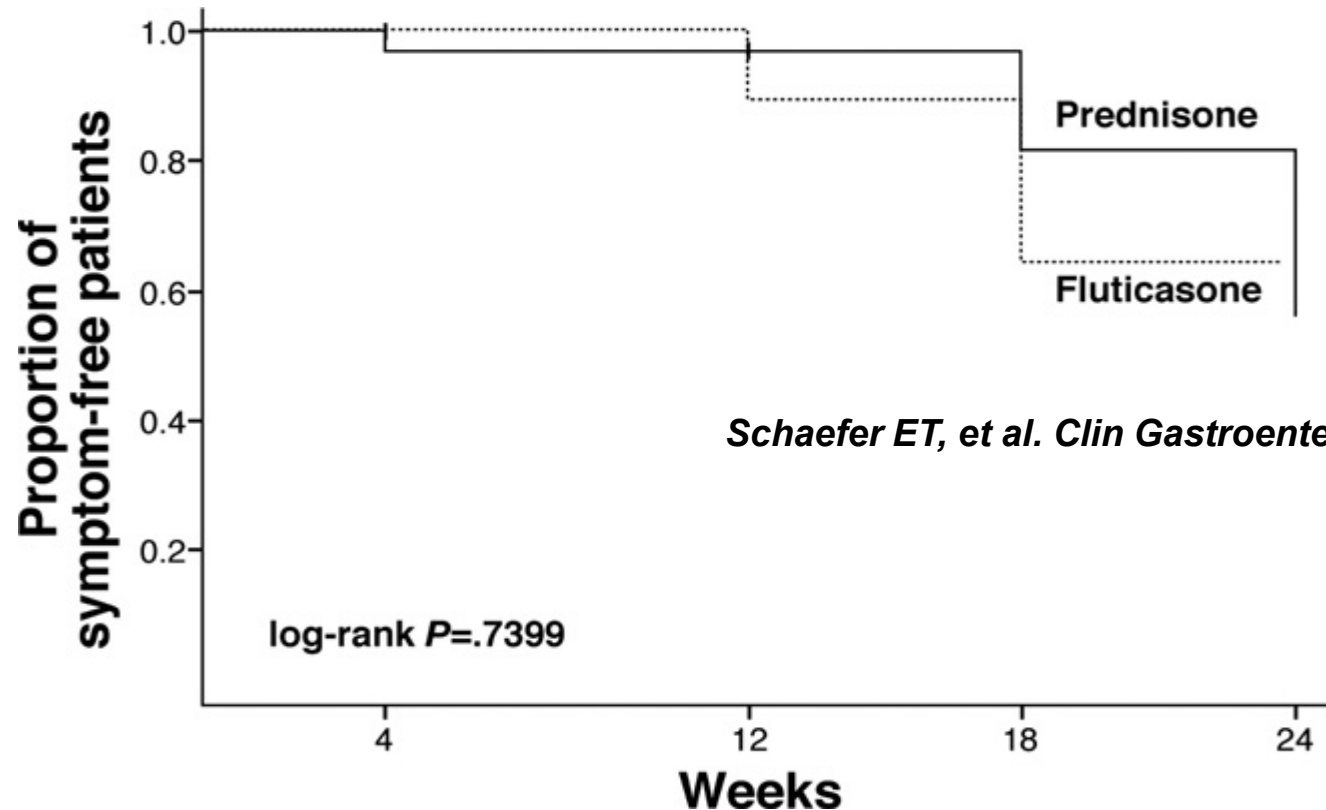
ο ρόλος του γαστρικού οξέος



Molina-Infante J, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2010

**ποια η θεραπευτική αντιμετώπιση με
βάση τη φυσική ιστορία της νόσου;**

θεραπεία: στεροειδή

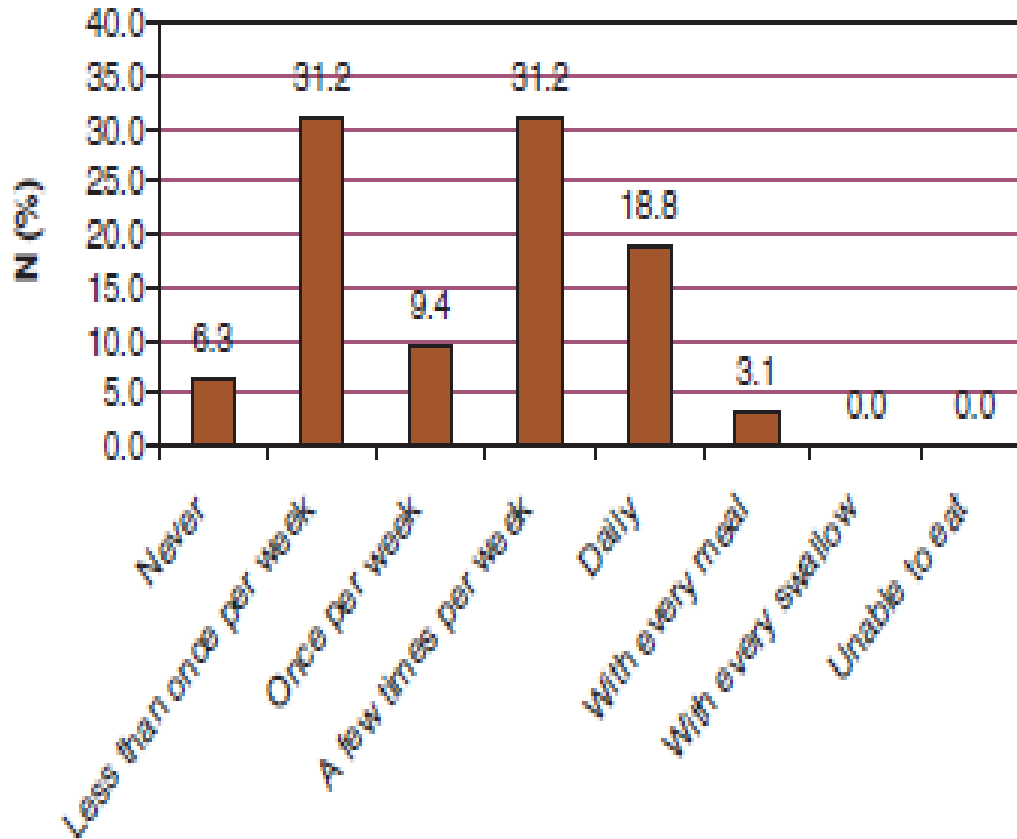


Schaefer ET, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2008

Table 6. Proportion of Patients With Persistence/Recurrence of EE Symptoms by Visit Week

	Week 4	Week 12	Week 18	Week 24
Prednisone	0.0% (0/32)	11.1% (3/27)	35.7% (10/28)	44.4% (12/27)
Fluticasone	2.8% (1/36)	3.6% (1/28)	21.7% (5/23)	45.8% (11/24)
Chi-square P value	.3422	.2817	.2758	.9207

θεραπεία: στεροειδή



fluticasone inh

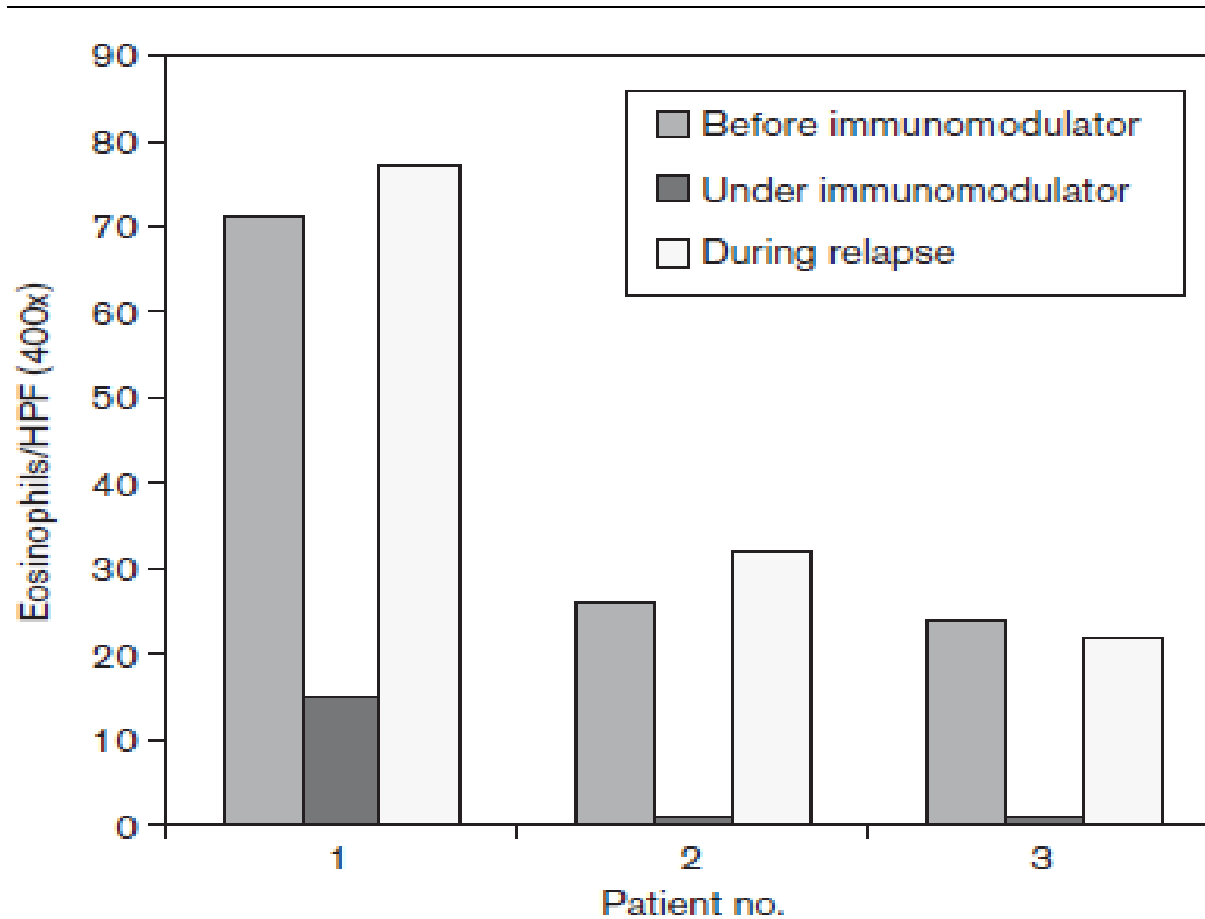
N=32 follow-up:3,3 yrs

υποτροπή συμπτωμάτων 91%

επανάληψη αγωγής 69%

Helou EF, et al. Am J Gastroenterol 2008

θεραπεία: AZA



Netzer P, et al. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007

Θεραπεία: βουδεσονίδα

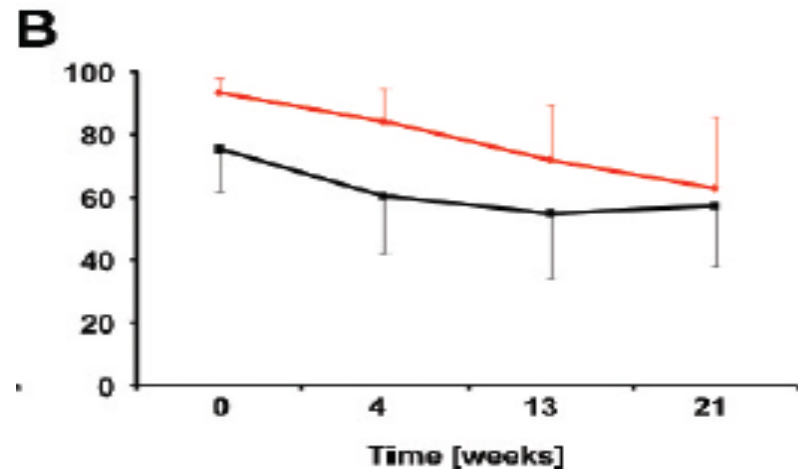
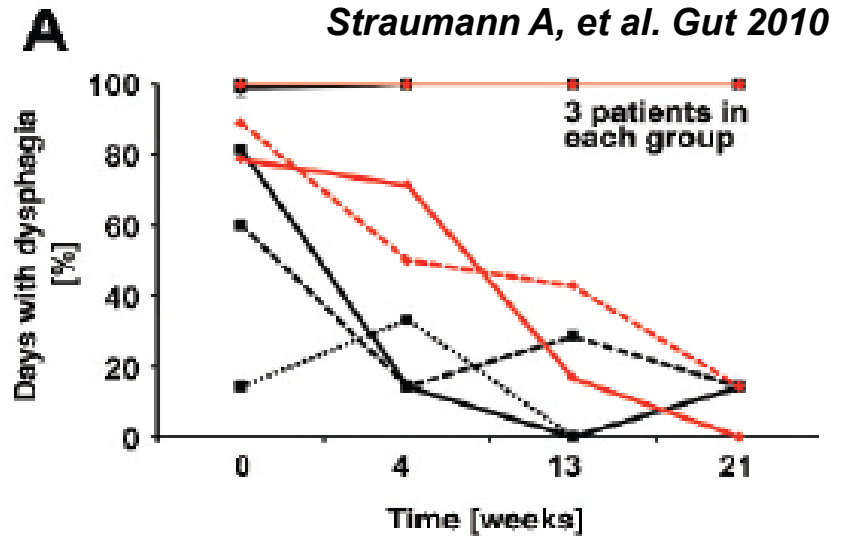
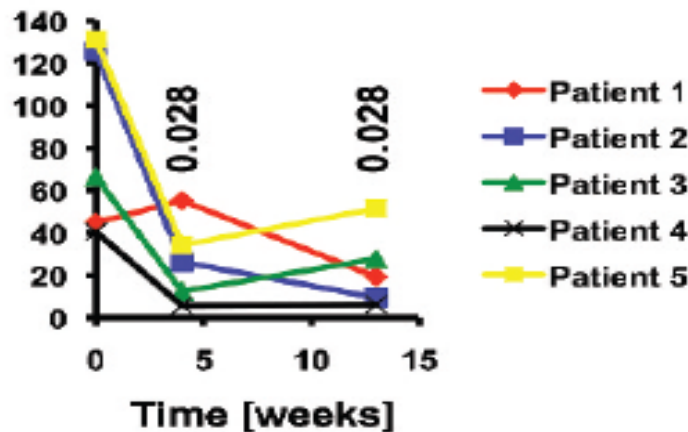
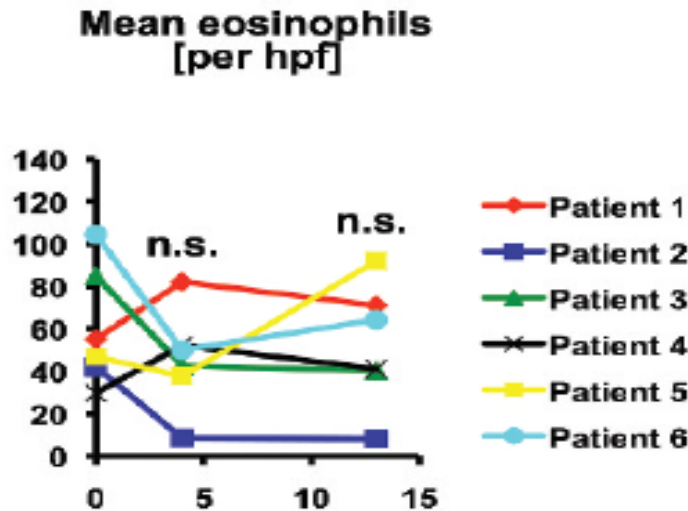
Straumann A, et al. Gastroenterology 2010

End points	Budesonide (n = 18)	P value ^a	Placebo (n = 18)
Primary			
Eosinophil load (mean eosinophils/hpf, H&E staining)			
Baseline	68.2 ± 37.7	.52	62.3 ± 37.1
P value ^b	<.0001		.48
Posttreatment	5.5 ± 9.4	<.0001	56.5 ± 39.9
Remission and response rates			
Remission (<5 eosinophils/hpf)	13 (72.2%)	<.0001	2 (11.1%)
Response (5–20 eosinophils/hpf)	3 (16.7%)	<.0001	0 (0.0%)
Refractory (>20 eosinophils/hpf)	2 (11.1%)	<.0001	16 (88.9%)

Table 3. Effect of Treatment on Patient-Reported Outcomes

	Budesonide (n = 18)	P value ^a	Placebo (n = 18)
Clinical response rates^b			
Responding EoE	13	.007	4
Refractory EoE	5		14
Symptom score^b			
Baseline	5.61 ± 1.33	.63	5.33 ± 0.97
P value ^c	<.0001		.24
Posttreatment	2.22 ± 2.07	.0026	4.72 ± 1.96

θεραπεία: anti-IL-5 (mepolizumab)



Θεραπεία: montelukast

Table 3 Treatment results

Attwood SEA, et al. Gut 2003

Patient No	Treatment	Improvement
1	Cinnarizine	—
	Cromoglycate	—
	Dilatation	—
2	Cinnarizine	+++
3	None	Spontaneous resolution
4	Myotomy	++
5	Cinnarizine	—
	Chlorpheniramine	—
	Cromoglycate	—
	Corticosteroids	+++
	Montelukast 10mg tds	++
6	Corticosteroids	+++
	Montelukast 10mg qds	+++
7	Omeprazole	—
	Dilatation	—
	Rabeprazole+Montelukast 10mg qds	+++
8	Montelukast 10mg tds	+++
9	Cisapride+lanzaprazole	—
	Montelukast 10mg tds	+++dysphagia,odynophagia remains
10	Lanzoprazole	—
	Montelukast 10mg tds	+++
11	Montelukast 10mg tds	+++dysphagia, othersymptomsremain
12	Omeprazole	—
	Montelukast 10mg bd	+++

—, no improvement; +, mild improvement; ++, moderate improvement; +++, large improvement/symptom free.
tds, three times daily; qds, four times daily; bd, twice daily.

θεραπεία: διαστολή

Dellon ES, et al. Gastrointest Endosc 2010

TABLE 4. Previously reported rates of complications resulting from endoscopy and dilation in eosinophilic esophagitis

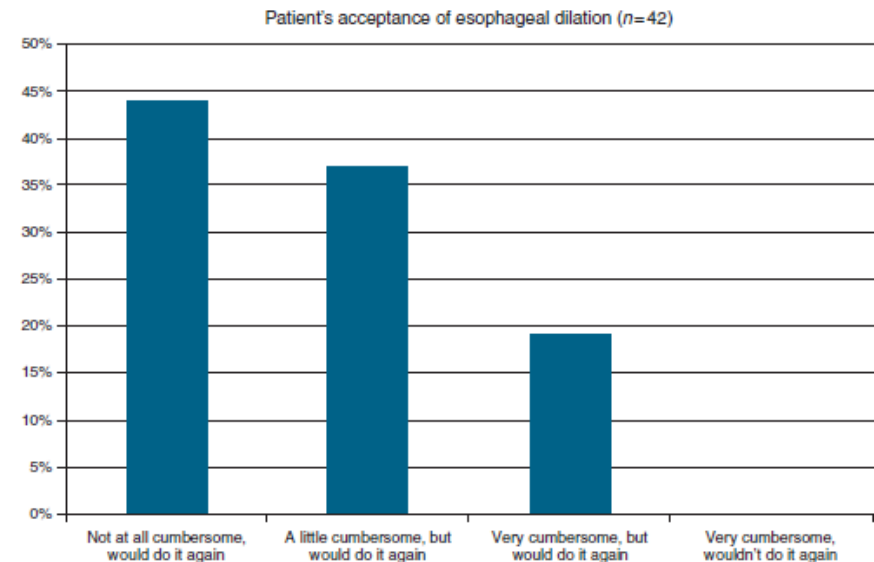
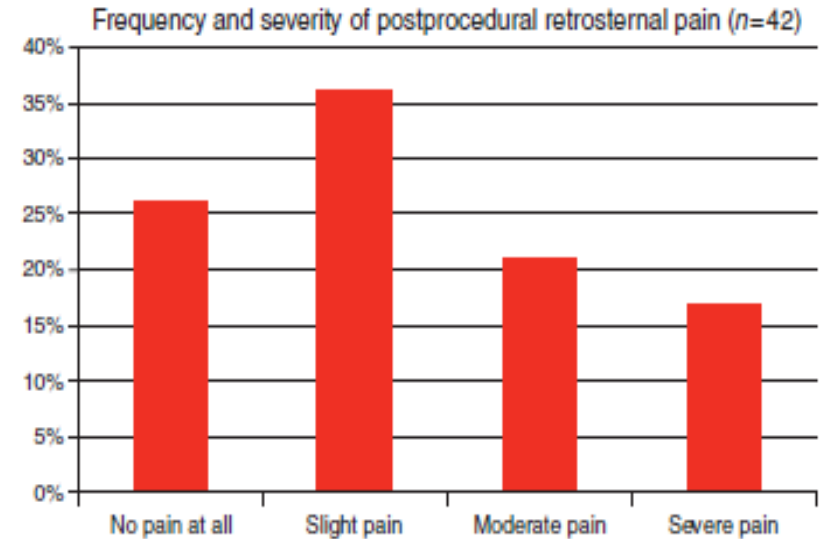
Study					Complications (no., %)				
First author	Year	No. of patients	No. of EGDs	No. of dilations	Perforations	Spontaneous Boerhaave's syndrome	Tears/rents	Hospitalization for chest pain	Bleeding
Morrow ¹³	2001	19	–	–	0 (0)	–	–*	–	–
Vasilopoulos ¹⁴	2002	5	5	5	0 (0)	–	5 (100)	2 (40)	–
Croese ¹⁵	2003	31	–	17	0 (0)	–	13 (76)	–	–
Straumann ¹²	2003	5	5	5	0 (0)	–	5 (100)	–	–
Kaplan ¹⁶	2003	8	8	–	1 (13)	–	5 (63)	–	–
Potter ¹⁷	2004	29	–	13	0 (0)	–	10 (77)	2 (15)	–
Cohen ¹⁸	2007	36	36	–	3 (8)	1 (3)	7 (19)	–	–
Gonsalves ¹⁹	2007	81	–	152	0 (0)	–	–	1 (0.7)	–
Schoepfer ²⁰	2008	46	–	106	0 (0)	–	–	–	0 (0)
Straumann ²¹	2008	87	124	–	0 (0)†	1 (0.8)	–	–	–
Schoepfer ²²	2008	10	–	27	0 (0)	–	–§	–§	–
Schoepfer ²³	2009	31	–	31	0 (0)	–	–	–‡	–
Shepherd ²⁴	2009	34	–	34	0(0)	–	–	–	–

Θεραπεία: διαστολή

Schoepfer AM, et al. Am J Gastroenterol 2010

Table 3. Effectiveness of esophageal dilation assessed by the patients' questionnaire

Response	Percentage of patients (n=42)
<i>Improvement of dysphagia after dilation</i>	
No more dysphagia at all	48
Slight dysphagia	45
Still considerable dysphagia	7
No improvement at all	0
<i>Duration of improved dysphagia</i>	
24 Months or longer	41
Up to 18 months	5
Up to 12 months	21
Up to 6 months	14
Up to 3 months	12
Up to 1 month	7



Θεραπεία: διαστολή

Schoepfer AM, et al. Am J Gastroenterol 2010

Table 4. Key histological features before and after esophageal dilation in cohort 1 (dilation only)

Analysis and cohort	Before dilation	After dilation	<i>P</i> value
<i>Retrospective analysis of cohort 1 (n=63)</i>			
Peak eosinophil count (per hpf)	121±52 (23–279)	104±45 (16–210)	NS
Peak eosinophil count (score)	2±0.7 (0.9–2.8)	1.8±0.8 (0.6–2.5)	NS
<i>Prospective analysis in cohort 1 (n=20)</i>			
Peak eosinophil count (per hpf)	158±54 (73–243)	116±37 (69–162)	NS
Peak eosinophil count (score)	2.4±0.3 (2–2.7)	2.3±0.4 (1.8–2.8)	NS
Eosinophil load (per hpf)	103±42 (42–165)	83±27 (45–120)	NS
Eosinophil load (score)	1.9±0.2 (1.6–2.3)	1.9±0.3 (1.4–2.3)	NS
ECP-positive cells (per hpf)	41±10 (27–56)	39±12 (25–53)	NS
ECP, eosinophilic cationic protein; hpf, high-power field (magnification x400); NS, not significant.			

συμπεράσματα

η ΗΟ αποτελεί νόσημα του 21^{ου} αιώνα

παθογένεια: - αλλεργίες (κυρίως με το μηχανισμό τροφικής αλλεργίας)
- κληρονομική προδιάθεση
- γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση οξέος

για τη διάγνωση πρέπει να έχει προηγηθεί θεραπεία (ΑΑΠ x 2) x 8 εβδ.

αλλεργιολογική εκτίμηση για τεκμηρίωση πιθανών τροφικών αλλεργιών

συμπεράσματα

γενικά χρόνια καλοήθης νόσος με εξάρσεις που απαιτούν θεραπευτικές παρεμβάσεις

η επιλογή της θεραπευτικής προσέγγισης έχει να κάνει με τα συμπτώματα, την ηλικία και ίσως με το αριθμό των ηωσινοφίλων στις βιοψίες

η ενδοσκοπική διαστολή είναι γενικά ασφαλής, αλλά η εφαρμογή ενός «ελαστικότερου» προγράμματος αποτελεί μία αποδεκτή πρακτική

συμπεράσματα

πρόοδος στην κατανόηση της παθογένειας
αλλά ακόμα απέχουμε από οριστική θεραπεία

πιθανώς επειδή η διάγνωση και η θεραπεία
της εστιάζονται στο «βλεννογόνιο» κομμάτι της
νόσου αλλά τα συμπτώματά της στο «μυϊκό»