

AZ EOSINOPHIL OESOPHAGITIS (EOE) KÓREREDETE ÉS KÓRISMÉJE

Dr. Rosztóczy András

SZTE SZAKK Belgyógyászati Klinika Gasztroenterológiai Centrum, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS: Az eosinophil nyelőcsőgyulladás (EOE) a modern kor egyik legfontosabb, bár hazánkban még mindig kevésbé ismert nyelőcsőbetegsége. Klinikai jelentőségét egyrészt világszerte gyorsan növekvő incidenciája és prevalenciája, másrészt krónikus rekuráló jellege adja, mely jelentősen ronthatja a betegek életminőségét és gyakran igényel többszörös endoszkópos intervenciót. Ebben az összefoglalóban a kórkép epidemiológiai, kóréletteni és tünettani alapjait tekinti át a szerző a diagnosztika lehetőségeivel.

Kulcsszavak: eosinophil oesophagitis, kórélettan, epidemiológia, diagnosztika

Rosztóczy A: ETIOLOGY AND DIAGNOSIS OF EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS

SUMMARY: The esophageal oesophagitis (EOE) is considered, one of the most important esophageal diseases of the modern age. Its clinical significance is highlighted by its rapidly increasing incidence and prevalence worldwide as well as its chronic nature, causing significant impairment in the quality of life of the patients. In this review the author summarizes the epidemiologic, pathophysiologic features and the current diagnostic strategy of the disease.

Keywords: eosinophilic oesophagitis, pathophysiology, epidemiology, diagnosis

Magy Belorv Arch 2024; 77: 203–207.

Dr. Rosztóczy András

Szegedi Tudományegyetem SZAKK, Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai Centrum, Szeged

6725 Szeged, Kálvária sgt. 57.

E-mail: rosztoczy.andras@med.u-szeged.hu

DOI: 10.59063/mba.2024.77.4.2

Meghatározás

Az eosinophil nyelőcsőgyulladás vagy eosinophil oesophagitis (EOE) egy krónikus immun mediált kórkép, amelyet a nyelőcsőhám denz eosinophil granulocyták általi infiltrációja jellemez. Ez nagy nagyítású látóterenként legalább 15 eosinophil granulocytá jelenlétét feltételezi. Az EOE a modern kor nyelőcsőbetegsége. Bár az eosinophil sejtek infiltrációjával járó eosinophil gastroenteritisről már az 1960-as évek elején is született közlés, a nyelőcső lehetséges érintettségét csak 1977-ben írták le.^{1,2} A kizárólag nyelőcsövet érintő EOE-ről az első esetriportot még egy évvel később 1978-ban publikálták Landres és munkatársai.³ Az EOE-t 1993-óta tekintik önálló betegségnek. Az ellátását összefoglaló első nemzetközi irányelvet 2007-ben publikálták, 2008-ban pedig önálló kódot kapott a betegségek nemzetközi osztályozásában.

Epidemiológia

A betegség incidenciája és prevalenciája világszerte növekvő tendenciát mutat. A témában megjelent legfrissebb közleményben öt kontinens 15 országából származó adatokat összesítve a globális incidenciája 5,35, a prevalencia pedig 40,04 százezer lakosra vonatkoztatva. Bár sok országból nem állnak rendelkezésre adatok, de a fejlett, magas nemzeti jövedelmű országokban az értékek jelentősen meghaladják a kevésbé fejlett országokét. A prevalencia fejlett országokban tapasztalható növekedése különösen szembetűnő, hiszen az a 2001 előtti 8,18/100 000 lakosról 74,42-re, azaz közel tízszeresére nőtt a 2017–2022 közti időszakban.⁴ Sajnos a BNO kódrendszer aktualizálásának elmaradása miatt hazánkban máig nem dokumentálható közvetlen módon a betegség jelenléte, így nem állnak rendelkezésre megbízható adatok a prevalenciára és az incidenciára vonatkozóan sem. Annyi minden esetre bizonyosnak tartható, hogy amíg egy-másfél évtizede még keresve is alig sikerült egy-egy esetet felderíteni, addig

manapság a nagyobb volumenű endoszkópos központokban akár havi rendszerességgel is fordulhatnak elő új esetek.

Az EOE globálisan férfiakban 3-4x gyakrabban fordul elő, mint nőkben és elsősorban a kaukázusi rasszt érinti. A rendelkezésre álló adatok alapján a nemek közti különbség még kifejezettebb a felnőtt korosztályban.⁴ Minden életkorban előfordul, bár a harmadik életévtizedükben járó fiatal felnőttekben és az 5–10 éves gyermekek között írják le a legtöbb új esetet.⁵ Az előfordulási gyakoriságot illetően földrajzi különbségek is megfigyelhetők. E tekintetben főleg a nyugati országok (észak-amerika) sűrűbben lakott, hűvösebb területei érintettek, míg például a távol keleten sokkal kisebb a kórképek előfordulási aránya.⁶

Etiológia, patofiziológia

A kórkép kialakulásáért mai tudásunk szerint egy jellegzetes Th2 helper sejtek által mediált, 2-es típusú késői hiperszenzitívitási allergiás reakció felelős. Ezt követően pedig egy számos mediátort, citokint és sejtípust magába foglaló komplex folyamat vezet a kórkép jellemző tüneteinek kialakulásáért felelős állapot, a nyelőcsőfal remodellációjának, fibrosisának kialakulásához.

A folyamat első központi lépésének a nyelőcső többrétegű laphámborításának, mint elsődleges védelmi vonalnak a mikroszkopikus károsodását, az úgynevezett barrier diszfunkció kialakulását tartjuk. Ennek során a hámsejtek szoros illeszkedését biztosító kapcsolóelemek (tight junction, adherens junction, desmosoma) károsodása eredményezi az antigének (allergén) penetrációjának lehetőségét. A barrier károsodása következtében az epithelsejtek által termelt TSLP (thymic stromal lymphopoietin) indukálja a TH2 helper T-sejteket. Ez vezet a további citokinek (IL-4, IL-13, IL-5, TGF- β) fokozott termeléséhez, amelyek részben a barrier funkció további romlásához, részben további sejtes elemek eosinophil granulocyták, hízósejtek, ILC2 (2-es típusú innate lymphoid cell) sejtek aktivációjához vezet.

Ismert, hogy szoros kapcsolat áll fenn az atópiás megbetegedések és az EOE között. Ennek megfelelően a betegek anamnézisében gyakran fordul elő ebbe a csoportba tartozó megbetegedés, például asztma, légúti hiperreaktivitás, allergiás rhinoconjunctivitis, ekcéma, inhalatív és nutritív allergiák. Mivel számos gén kóros működése azonosítható az EOE-s betegekben, joggal merül fel, hogy érdemes a kórkép esetleges genetikai hátterét vizsgálni. E vizsgálatok alapján azonban kimondható, hogy egyértelmű, mendeli szabályok szerinti öröklődési mintázatról az EOE esetén nem beszélhetünk. Ugyanakkor azonban a fiatal férfi elsőfokú ronkok közt szignifikánsan nagyobb az előfordulás valószínűsége. Szerepet tulajdonítanak a TSLP, a CCL26 (Cys-Cys motif chemokine ligand 26) és a CAPN14 (Calpain 14) géneknek, amelyek transzkriptumai a Th2

sejtek fejlődésének szabályzásában, illetve az eosinophil sejtek aktivációjában (pl. Eotaxin-3) és a nyelőcsőhám barrier funkciójának megváltozásában játszanak szerepet.⁷

A kóreléttani háttér speciális kérdései között felmerült az összefüggés a refluxbetegséggel (GORB), illetve egyéb felső tápcsatornai kórképekkel, mint a *Helicobacter* infekcióval.

A refluxbetegség viszonylatában a panaszok részleges hasonlósága adja az alapot, illetve az a megfigyelés, hogy az EOE az esetek körülbelül harmadában mind a tünetek, mind pedig a szövettani kép tekintetében jól reagál a protonpumpagátló (PPI) kezelésre. Ezt a speciális kórformát (PPI-REE, PPI rezszonzív esophageal eosinophilia) időről időre átpozicionálják. Legtöbbször az EOE alcsoportjaként, máskor önálló kórképként, ritkábban pedig a refluxbetegség speciális formájaként említik. A két betegség közötti kapcsolat két irányból is feltételezhető ok-okozati viszonyt. Egyrészt a reflux következtében is megjelenhetnek a nyelőcső hámban az eosinophil granulocyták, azonban „egyszerű” refluxbetegekben az a diagnosztikus kritériumot jelentő érték alatt marad. Kérdés azonban, hogy atópiás egyénekben, akik rendelkeznek az EOE kialakulására hajlamosító tényezőkkel, lehet-e a nem is feltétlenül kóros mértékű reflux az a trigger, amely elindítja a barrier funkció károsodásának kaszkádját. Másfelől, EOE esetén a nyelőcső falának merevvé válása, hipomotilitása másodlagosan okozhatja a reflux megjelenését. Ugyanakkor a PPI-REE fennállása esetén a gyomorsav kóros szerepét megkérdőjelezi, hogy a kedvező tüneti és hisztológiai válasz nem korlátozódik feltétlenül a kóros fokú refluxszal járó esetekre, azaz feltételezhető, hogy inkább e gyógyszerek antiinflammatorikus hatásáról lehet szó. Goldin és munkatársai frissen megjelent retrospektív tanulmányaikban egyrészt a GORB okozta erozív esophagitiszes betegek adatait hasonlították össze a PPI rezszonzív és non rezszonzív EOE betegekével. E tekintetben az allergiás betegség anamnesztikus jelenléte és a dysphagia egyértelműen prediktív volt az EOE fennállására. Az EOE klinikai, szövettani és endoszkópos jellemzőit illetően túlnyomórészt nem volt különbség a PPI rezszonzív és nonrezszonzív formákban, viszont a gyűrűk jelenléte (OR 2,5, $p < 0,03$), az ételimpaktáció előfordulása (OR 2,80, $p < 0,05$), a perifériás vérben mért eosinophilia ($> 0,5$ K/ul) jelenléte (OR 2,86, $p < 0,05$) prediktív volt a PPI nonrezszonzivitásra.^{8,9} Szintén a GERD-dél való összefüggést vizsgálták Scherer és munkatársai, akik retrospektív vizsgálatukban azt találták, hogy EOE-s betegekben jóval nagyobb volt az átlagpopulációban várhatónál a Barrett-nyelőcső előfordulási gyakorisága (4,7%). Eredményeik közül a Barrett-nyelőcsővel is rendelkező EOE-s betegek még kifejezettebb férfi dominanciája (5:1), magasabb életkora, nagyobb testtömegindexe, dohányos anamnézise megfelelt a várakozásoknak, míg az odynophagia gyakoribb megjelenése inkább ellentmond a kórképek általánosan jellemző hi-

poszenzitivitásnak. Érdekes és további megerősítésre érdemes megfigyelésük, hogy a proximális fixált gyűrűk előfordulási gyakorisága és súlyossága is nagyobb volt a Barrett-nyelőcsőves alcsoportban.¹⁰

Ami a *Helicobacter*t illeti, az eddig rendelkezésünkre álló prospektív vizsgálati adatok¹¹ szerint nincs bizonyított összefüggés a két betegség között, noha azokon a területeken, ahol nagyobb a *Helicobacter* prevalencia, ritkább az EOE előfordulása.^{12,13} Ezt azonban másodlagos, elsősorban környezeti, higiéniai tényezőkkel magyarázzák.

A kórkép tünettana, diagnózisa

Az EOE diagnózisa látszólag egyszerű, mégis még az olyan kiemelkedően magas EOE incidenciával és prevalenciával bíró országban, mint Svájc is máig jellemző, hogy csak a tünetek hosszas fennállását követően, jelentős késéssel születik meg a kórisme. Ráadásul az elmúlt időszakban megjelent konszenzusok és ajánlások se gyorsították fel ezt a folyamatot.¹⁴ Felnőttekben a vezető tünet a nyelési zavar (dysphagia), de még típusosabb, ha ételimpaktációs epizódokról számol be a beteg. Ez utóbbiak nem ritkán endoszkópos intervenciót is szükségessé tesznek. Emellett előfordulhat a fájdalmas nyelés (odynophagia) és a nyeléstől független mellkasi fájdalom. Gyermekekben ezzel szemben a refluxszerű tünetek dominálnak, hányinger, hányás, hasi fájdalom, ételrelutasítás, a növekedésben való elmaradás kíséretében. Az anamnézisben gyakran, akár 75%-ban szerepel valamely allergiás megbetegedés, amint azt már fentebb említettem. Ez gyermekben inkább nutritív, míg felnőttekben inkább inhalatív allergének előfordulását jelenti. A laboratóriumi paramé-

terek közül az eosinophilia emelhető ki, amely a betegek nagyjából 50%-ában fordul elő. Ezen kívül az emelkedett össz- szérum-IgE-szint is gyakori eltérés.

A dysphagia mint vezető tünet kérdőíves formában is felmérhető, és ezáltal követhető a beteg állapotának a változása. A legtöbb vizsgálatban az úgynevezett „Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ 4.0)”-t használják, amelyben 4 kérdés szerepel és az azokra adott válaszok függvényében 0–10 pontig értékelik a nyelési nehezítettség súlyosságát (1. táblázat).

Eszközös diagnosztika

Az eszközös diagnosztika legfontosabb eleme a felső tápcsatornai endoszkópia, illetve az ennek nyomán végzett szövettani vizsgálat. Az endoszkópia előtt azonban fontos elvégezni a báriumnyeletéses röntgenvizsgálatot. Bár e vizsgálat direkt módon önmagában nem elégséges az EOE diagnózisának a kimondására, de az esetlegesen jelen levő gyűrűk, vagy hosszabb szűkült szakaszok helyének előzetes feltárásával mindenképp segíti az endoszkópiát a vizsgálat tervezésében, és megelőzhető általa az endoszkópos vizsgálat legsúlyosabb szövődménye a nyelőcső-perforáció.

Az utóbbi években egyre több figyelem fordul az endoszkópia nélküli „nem invazív”, valójában inkább kevésbé invazív (zsinórra kötött, lényegében kefecitológias elven működő eszközzel végzett) módszer, az eredetileg a Barrett-nyelőcső diagnózisára kifejlesztett *cytosponge* felé, amelynek feloldódó kapszulájában egy sejtyűjtésre alkalmas kefecolyó található. Ezt óvatosan visszahúzva nyerhetők hámsejtek esetleg eosinophil sejtek és jelenlétükhöz kapcsolódó mediátorok. Hasonlóan próbálták alkalmazni az *enterotest*

1. táblázat. A dysphagia súlyosságának megítélése (DSQ V4.0). A kérdőívet a vizsgált időszak alatt naponta kell kitölteni

	Kérdések	Válasz	Pont
1	A mai napon, amióta felkelt, evett-e szilárd ételt?	nem igen	- -
2	Ha igen, akkor érezte-e, hogy lassan megy le vagy elakad a torokban?	nem igen	0 2
3	Akkor, amikor a mai napon (az elmúlt 24 órában) a legnehezebben tudott valamit lenyelni, kellett valamit tennie azért, hogy a falat lemenjen és megkönnyebbüljön?	nem folyadékot kellett innom köhögnöm / öklendeznem kellett hányanom kellett orvoshoz kellett mennem	0 1 2 3 4
4	Jelentkezett-e fájdalma, és ha igen, akkor mennyire súlyos fokú a nyelés alkalmával?	nem enyhe mérsékelt súlyos nagyon súlyos	0 1 2 3 4
Összesített pontszám:			0-10

string device-ot is. E módszerek közös hátránya, hogy nem feltétlenül jutnak át az EOE esetén gyakorta jelenlevő szűkületeken.

Az endoszkópos vizsgálat jellegzetes eltéréseket mutat EOE esetén. Ezek az eltérések adják a beteg követésére használt EREFS pontrendszer alapját is: E(dema), R(ing), E(xsudatum), F(urrow), S(tricure), azaz oedema, nyálkahártyagyűrűk, hámfelszíni gyulladásoz izzadmány, hosszanti barázdák, szűkületek.¹⁵ Fontos lenne azonban e léziók oktatása a mindennapi gyakorlatban, hiszen felismerésük még a nagyobb centrumokban sem feltétlenül problémamentes. Bár a módszer validálása során kapott intraobszerver egyetértés megfelelőnek mutatkozott, a közepes interobszerver egyetértési mutatók hangsúlyozzák a standardizált oktatás, illetve hosszabb távon akár a mesterséges intelligencia segítségével történő felismerés fontosságát.¹⁶ Ezt látszik támogatni az is, hogy a legismertebb endoszkópos jelként számon tartott haránt redőzött vagy másnéven „macska” nyelőcső szignifikáns eosinophilia nélkül is látható lehet tranziensen az endoszkópos vizsgálat során.

Amennyiben a hagyományos eszközzel nem végezhető el a szűkületek miatt a beteg vizsgálata és a szövettani mintavétel, úgy lehetőség van a jelentősen kisebb átmérőjű nazogasztrószkóppal történő vizsgálatra is. A szövettani mintavétel jelenleg elfogadott stratégiája a nyelőcső alsó, középső és felső harmadából vett 2-2 minta. A mintavétel kapcsán fontos tudni, hogy az eosinophil infiltráció mértéke nem homogén a nyelőcsőben. Ezért érdemes a magasabb sejtszámot feltételező oedemásabb/vaskosabb és ezért az endoszkópos vizsgálat során halványabbnak, világosabbnak látszó hámterületekből venni a mintát.

A differenciáldiagnosztika fontos kérdései a hasonló panaszokat okozó, illetve a nyelőcső eosinophiliájával járó egyéb kórképek elkülönítése. Előbbiek tekintetében a gastrooesophagealis refluxbetegség, a nyelőcső primer és szekunder motilitási zavarai, illetve a funkcionális nyelőcsőbetegségek zárandók ki. Utóbbiak kimondásához ráadásul a jelenleg érvényes Róma IV. irányelv előírja az EOE szövettani vizsgálattal történő kötelező kizárását. A nyelőcsőfunkciós vizsgálatok közül a manometria az EOE-re jellemző típusos motilitási mintázat híján nem segít a diagnózis felállításában, inkább csak kizárhat egyéb, de akár EOE mellett is előforduló motilitási zavarokat. Sokkal fontosabb szereppel bírhat a 24 órás többszörös pH-impedancia méréses vizsgálat elvégzése, amely EOE fennállása esetén, a gyulladásoz folyamat következtében a nyelőcső lumenében megjelenő magas ionkoncentráció miatt, minden csatornán extrém alacsony bazális impedancia értékeket fog mutatni. Ennek akkor van jelentősége, ha az endoszkópia egy esetleges pontatlan szövettani mintavétel miatt a klinikummal nem korreláló, feltételezetten álnegatív eredményt ad.¹⁷ Mindezeket túl vizsgálják a tápcsatorna fal elaszticitásának mérésére alkalmas impedancia planimetriás elven mű-

ködő *endoflip* technikát, amely azonban Magyarországon egyelőre még nem hozzáférhető. Segítségével becsülhető lehet az EOE következtében kialakuló nyelőcsőfal-merevség mértéke, amely még kielégítőnek látszó lumenátmérő esetén is jelezheti a nagyobb ételmapktációs rizikót.^{18,19}

Irodalom

1. **Ureles AL, Alschibaja T, Lodico D és mtsai:** Idiopathic eosinophilic infiltration of the gastrointestinal tract, diffuse and circumscribed; a proposed classification and review of the literature, with two additional cases. *Am J Med* 1961; **30**: 899-909. doi: 10.1016/0002-9343(61)90178-4.
2. **Dobbins JW, Sheahan DG, Behar J:** Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterology* 1977; **72**: 1312-1316.
3. **Landres RT, Kuster GG, Strum WB:** Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978; **74**: 1298-1301.
4. **Hahn JW, Lee K, Shin JI és mtsai:** Global Incidence and Prevalence of Eosinophilic Esophagitis, 1976-2022: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; **21**: 3270-3284.e77. doi: 10.1016/j.cgh.2023.06.005.
5. **Shaheen NJ, Mukkada V, Eichinger CS és mtsai:** Natural history of eosinophilic esophagitis: a systematic review of epidemiology and disease course. *Dis Esophagus* 2018; **31**: doy015. doi: 10.1093/dote/doy015.
6. **Li BH, Gupta N, Kavitt RT:** Eosinophilic esophagitis In: Evaluation and Management of Dysphagia, eds: Patel DA, Kavitt RT, Vaezi MF. Springer Nature Switzerland AG 2020: 105-141.
7. **Horsley-Silva JL, Jobe B, Katzka D:** The Spectrum of Eosinophilic Esophagitis (in: The AFS Textbook of Foregut Disease, eds.: Nguyen NT, Clarke JO, Lipham JC, Kenneth J. Chang KJ, Schnoll-Sussman F, Bell RCW, Kahrilas PJ, Springer Nature Switzerland 2023: 57-67.
8. **Goldin AH, Muftah M, Mangla S és mtsai:** Assessment of the clinical and allergy profiles of PPI responsive and non-responsive eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus* 2023; **36**: doac098. doi: 10.1093/dote/doac098.
9. **Muftah M, Barshop K, Redd WD és mtsai:** Baseline Peripheral Eosinophil Count Independently Predicts Proton Pump Inhibitor Response in Eosinophilic Esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 2024; **58**: 242-246. doi: 10.1097/MCG.0000000000001845.
10. **Scherer R, Schreiner P, Rossel JB és mtsai, SEECs group:** Barrett's Esophagus in Eosinophilic Esophagitis in Swiss Eosinophilic Esophagitis Cohort Study (SEECs). *Dig Dis* 2023; **41**: 695-707. doi: 10.1159/000531060.
11. **Molina-Infante J, Gutierrez-Junquera C, Savarino E és mtsai, Upper GI Tract Study Group from the Spanish Gastroenterological Association (AEG):** Helicobacter pylori infection does not protect against eosinophilic esophagitis: results from a large multicenter case-control study. *Am J Gastroenterol* 2018; **113**: 972-979. doi: 10.1038/s41395-018-0035-6.
12. **Chang YH, Shin CM, Lee DH és mtsai:** Association between Helicobacter pylori Infection and Eosinophilic Esophagitis. *Korean J Gastroenterol* 2023; **82**: 122-126. doi: 10.4166/kjg.2023.037.

13. **Cessa-Zanatta JC, García-Compeán D, Maldonado-Garza HJ és mtsai:** Helicobacter pylori infection is associated with decreased odds for eosinophilic esophagitis in Mexican patients. *Gastroenterol Hepatol* 2024; **47**: 149-157. doi: 10.1016/j.gastrohep.2023.03.002.
14. **Murray FR, Kreienbuehl AS, Greuter T és mtsai:** Diagnostic Delay in Patients With Eosinophilic Esophagitis Has Not Changed Since the First Description 30 Years Ago: Diagnostic Delay in Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2022; **117**: 1772-1779. doi: 10.14309/ajg.0000000000001950.
15. **Hirano I, Moy N, Heckman MG és mtsai:** Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut* 2013; **62**: 489-495. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301817.
16. **Ma C, Bredenoord AJ, Dellon ES, Alexander JA és mtsai:** Reliability and responsiveness of endoscopic disease activity assessment in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2022; **95**: 1126-1137.e2. doi: 10.1016/j.gie.2022.01.014.
17. **Ates F, Yuksel ES, Higginbotham T és mtsai:** Mucosal impedance discriminates GERD from non-GERD conditions. *Gastroenterology* 2015; **148**: 334-343. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.010.
18. **Desprez C, Roman S, Leroi AM és mtsa:** The use of impedance planimetry (Endoscopic Functional Lumen Imaging Probe, EndoFLIP®) in the gastrointestinal tract: A systematic review. *Neurogastroenterol Motil* 2020; **32**: e13980. doi: 10.1111/nmo.13980.
19. **Sorge A, Masclee GMC, Bredenoord AJ:** Endoscopic Diagnosis and Response Evaluation in Patients with Eosinophilic Esophagitis. *Curr Treat Options Gastro* 2023; **21**: 256-271. DOI 10.1007/s11938-023-00428-y