

Dr. Stephan Miehlke

Eozinofil nyelőcsőgyulladás

Kommentár: Dr. Németh Anna Mária

Az eozinofil özofagitisz a második leggyakoribb gyulladással nyelőcső-megbetegedés a gastroözofageális reflux betegség után. Vezető tünete felnőttek esetében a nyelési nehezítettség és a falatelakadás. A kezeletlen betegség nagy százalékban nyelőcsőszűkülethez vezet.

Kulcsszavak: BUDESONID, ELIMINÁCIÓS DIÉTA, EOZINOFIL ÖZOFAGITISZ, FLUTICASON, HELYI KORTIKOSZTEROID-KEZELÉS, PROTONPUMPAGÁTLÓK

Az eozinofil özofagitisz (EÖ) a nyelőcső egyre gyakrabban diagnosztizált, krónikus, gyulladással járó betegsége. Az antigén által elindított, immunrendszer által közvetített kórfolyamat minden életkorban előfordulhat, leggyakrabban 35 és 40 éves kor között jelentkezik. Férfiak között kifejezetten gyakoribb. Vezető tünete felnőttek esetében a nyelési nehezítettség és a falatelakadás.¹²

Egy 1989 és 2009 között végzett svájci prospektív kohorszvizsgálat kimutatta, hogy először 2003-tól észlelték az incidencia kifejezett növekedését: évi 0,7/100 000-ről 7,4/100 000-re nőtt az új esetek száma a lakosság körében. A kumulatív prevalenciát 2009-ben 43/100 000 főre becsülték.⁴ Egy kanadai populáció alapú tanulmány is megerősítette az incidencia növekedését: az új megbetegedések száma a 2004-es 2,1/100 000 főről 2008-ra 11/100 000 főre nőtt, ez évenként 39%-os növekedést jelent. Érdekes módon az említett megfigyelési időszakban a diszfágiás panaszokhoz köthető nyelőcső-biopsziák számában is jelentős növekedést figyeltek meg.¹⁴ Ebből arra lehet következtetni,

hogy az incidencia növekedése mellett a betegség iránti érdeklődés is fokozódik. Ezt a feltételezést támasztja alá egy prospektív ausztrál tanulmány is,



Illusztráció: SHUTTERSTOCK

melyben 539 beteget vizsgáltak heveny falatelakadás miatt. A 15 évet felölelő vizsgálati idő alatt a nyelőcső-elzáródások háttérében álló EÖ előfordulási gyakorisága 0%-ról 35%-ra nőtt, míg a peptikus szűkület prevalenciája 75%-ról 41%-ra csökkent. Azoknak a betegeknek a száma is jelentősen, 8%-ról 61%-ra nőtt, akiknek a nyelőcsővéből a diagnosztikus endoszkópia során biopsziát vettek.⁸

Az EÖ természetes lefolyása még nem teljesen ismert. A svájci EÖ-adatbank 200 beteget magába foglaló retrospektív elemzése kifejezett ösz-

Hol tartunk?

Endoszkópos vizsgálat. Az endoszkópia során látható típusos eltérések a fehéres nyálkahártya-felrakódások, a vöröses hosszanti barázdák, a nyálkahártya-ödéma, a szűkületeket érintő körkörös rögzítettség; a koncentrikus gyűrűk, illetve striktúrák. Ezek az eltérések nagy specificitással, de viszonylag kis érzékenységgel jelzik a betegséget. Az újabban kidolgozott osztályozási és besorolási rendszer jóvoltából az endoszkópos diagnosztika validitása várhatóan javulni fog.

Lokális kortikoszteroidok. A helyileg alkalmazott budesonid-kezelés már 2 hét alatt szövettani remisszióhoz és klinikai/endoszkópos válaszhoz vezet az esetek nagy százalékában. A szuszpenzió hatásosabb a spraynél. A betegségnek a mai napig nincs jóváhagyott terápiája. Klinikai tanulmányokban jelenleg is többféle alkalmazási módot vizsgálnak.

Eliminációs diéta. A hatféle táplálék elhagyását jelentő eliminációs étrend a tehéntej, a búza, a tojás, a szója, a diófélék és a tenger gyümölcsei kizárásával szövettani remisszióhoz és klinikai/endoszkópos javuláshoz vezet az esetek nagy részében. Felnőttek esetében a tehéntej és a búza tűnik a betegség fő kiváltó okának. Az allergiavizsgálatok csak ritkán tudják kimutatni a betegségért felelős antigént.

Protonpumpagátlók (PPI), endoszkópos terápia. Differenciáldiagnosztikai célból próbálkozhatunk korlátozott idejű PPI-kezeléssel az ún. PPI-terápiára érzékeny nyelőcső-eozinofilianak a refluxbetegségtől való elkülönítése érdekében. Az endoszkópos tágitás csak a szteroidrefrakter szűkületek esetében és gyakorlott szakember kezében helyénvaló.

szefüggést mutat a tünetek kezdetétől a diagnózis felállításáig eltelt idő és a nyelőcsőszűkületek előfordulási gyakorisága között.¹⁰ Két éven belül felállított diagnózis esetén 20%-ban jelentkezik nyelőcsőszűkület, míg 15 éven túli diagnózis esetén a nyelőcsőstriktúra 60%-os előfordulásával kell számolni. Ezek az adatok egyértelműen bizonyítják a korai diagnózis és a hatásos terápia jelentőségét.

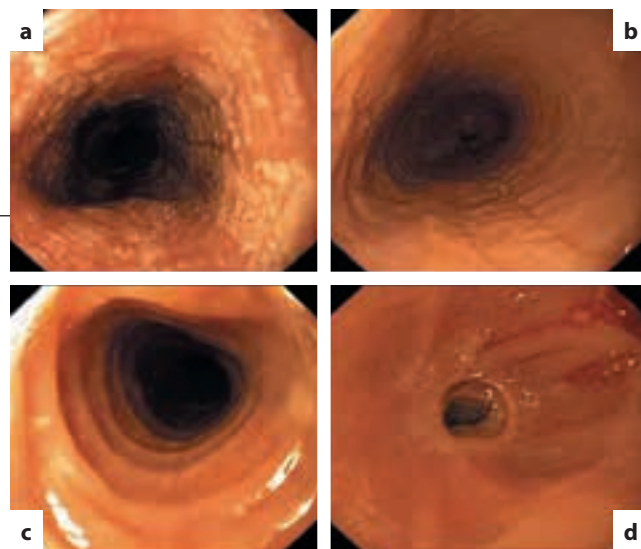
Klinikai jelentőség

Az EÖ napjainkban a nyelőcső második leggyakoribb, gyulladással járó betegsége. A fiatalabb betegek nyelési nehezítettségének ez a leggyakoribb oka. A kezeletlen esetek túlnyomó részében maradandó hegesedés, nyelőcsőszűkület alakul ki.

Endoszkópos diagnosztika

Típusos endoszkópos jelek a koncentrikus gyűrűk, barázdák, a felrakódás, az ödéma, a szűkület és a krepppapírra emlékeztető rajzolat (1. ábra). Egy 100 tanulmányt magába foglaló metaanalízis 4678 EÖ-ben szenvedő beteg adatait vizsgálta, és azt találta, hogy az említett endoszkópos leletek specificitása kifejezetten nagy (90–95%), ám a szenzitivitásuk igen gyenge (15–48%). Jellegzetes endoszkópos elterést csupán az esetek 17%-ában írnak le.⁶ Az endoszkópos leletek értékelésének javítására validálási tanulmány segítségével új endoszkópos osztályozási és besorolási rendszert dolgoztak ki.³ Ez major tünetként nevezi meg a koncentrikus gyűrűket, a felrakódást, a hosszanti barázdákat és az ödémát, illetve meghatározza ezek súlyossági fokát. Az új klasszifikációs rendszer alkalmazása a jövőben összehasonlíthatóvá teszi a tanulmányok endoszkópos leleteit, és javítja a klinikai gyakorlatot. Fontos,

1. ábra. Az eozinofil özofagitisz endoszkópos lelete: felrakódás (a); barázdák, ödéma (b); koncentrikus gyűrűk (c); hegesedés/szűkület (d)



hogy megfelelő mennyiségű, lehetőség szerint célzott biopsziát vegyünk a nyelőcső disztális és proximális részéből (legalább 4-5 minta), ugyanis az eozinofil beszűrődések gyakran foltszerűen helyezkednek el (a diagnosztikus határérték: >15 eozinofil sejt nagy felbontású látóterenként).

Klinikai jelentőség

A több helyről vett nyelőcső-biopszia mellett döntő jelentőségű a diagnózis korai felállítása felső pánendoszkópia segítségével, továbbá az endoszkópos leletek variációinak ismerete.

Helyi kortikoszteroidok

Az egyik első véletlen besorolásos, placebokontrollos, kettős vak tanulmányban 36, aktív EÖ-ben szenvedő felnőtt beteget vizsgáltak. A 15 napig alkalmazott napi 2×1 mg budesonid hatóanyagot tartalmazó szuszpenzió az esetek 72%-ában, a placebónál szignifikánsan gyakrabban ($p < 0,0001$) szövettani remissziót okozott, és további 17%-ban szövettani javulást lehetett látni.⁸ Az esetek többségében klinikai és endoszkópos javulás is megfigyelhető volt. Egy másik randomizált tanulmány-

ban 50 felnőttet vizsgáltak napi 2×1 mg budesonid adagolása mellett, amit szájon át alkalmaztak spray, illetve szuszpenzió formájában, 8 héten keresztül.¹¹ A nyálkahártyára kifejtett hosszabb tartó hatása miatt a szuszpenzió a kezelés végére szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult az eozinofil sejtek számát, illetve az endoszkópos választ tekintve. A szcintigráfia kimutatta, hogy a gondos alkalmazás ellenére a sprayvel bevitt hatóanyag jelentős része a tüdőbe került.

Az EÖ hosszú távú terápiájáról egyelőre kevés az adat. Az első randomizált vizsgálatok egyikében 28 felnőttet kezeltek napi 2×0,25 mg budesoniddal, illetve placebóval 50 héten keresztül, és figyelték, hogy tartós-e a klinikai remisszió.¹³ A vizsgálat elsődleges végpontja a szövettani remisszió volt; a budesoniddal kezelt betegek 36%-a került remisszióba, míg a placebóval kezelt közül egy sem. A terápia végére a budesonid-csoportban szignifikánsan kisebb volt az eozinofil sejtek átlagos száma látóterenként, mint a placebóval kezelt betegek között (32/HPF vs. 62/HPF). Klinikai remissziót inkább a budesoniddal kezelt csoportban lehetett látni, de a kis esetszám miatt a különbség e tekintetben nem volt szignifikáns.

Mindmáig nem áll rendelkezésünkre jóváhagyott kezelés. Klinikai vizsgálatokban kortikoszteroidok különböző formáinak, illetve újabb antiallergiás gyógyszereknek és biológiai készítményeknek az értékelése van folyamatban.

Eliminációs diéta

Egy nemrég megjelent amerikai tanulmányban 50, aktív EÖ-ben szenvedő felnőttet vizsgáltak 6 héten át. A betegeket eliminációs étrendre fogták: nem fogyaszthattak tehéntejet, búzát, tojást, szóját, dióféléket és tenger gyümölcseit. A betegek 70%-a klinikai remisszióba került, és 94%-uk a tünetek egyértelmű javulásáról számolt be.² Az allergének fokozatos visszaállítása az étrendbe minden esetben szövettani visszaeséshez vezetett. A tehéntej az esetek 60%-ában, a búza az esetek 50%-ában váltott ki recidívát. Az allergológiai vizsgálat (Prick-teszt) csupán 13%-ban azonosította a visszaesésért felelős antigént.

Ezeket az adatokat erősítette meg nemrég egy 67 felnőttet magába foglaló spanyol vizsgálat.⁷ A 6 hetes eliminációs diéta az esetek 73%-ában szövettani remissziót hozott. A többszörösen ismételt reexpozíciók során az esetek 36%-ában egy, 31%-ában két, 33%-ában három vagy több triggeret azonosítottak. Ebben a tanulmányban a leggyakoribb trigger a tehéntej (62%) és a búza (29%) volt. A Prick-teszt bőreltérései és a táplálék-specifikus szérum-IgE-értékek nem álltak összhangban a reexpozíciós eredményekkel. Azok a betegek, akik

Klinikai jelentőség

A lokális szteroidkezelés (budesonid szuszpenzió, fluticason spray lenyelve) az esetek többségében szövettani remisszióhoz és klinikai, illetve endoszkópos javuláshoz vezet. A tartós remisszióhoz sok esetben elengedhetetlen a hosszan tartó, kis dózisú kezelés (bár ez ma még hivatalosan nem elfogadott terápiának számít). Az eliminációs diéta szintén hatásos kezelési alternatíva, bár hosszú távú alkalmazása nehézségekbe ütközik. Felnőttek esetében a betegség fő kiváltó okának a tehéntej és a búza tűnik.

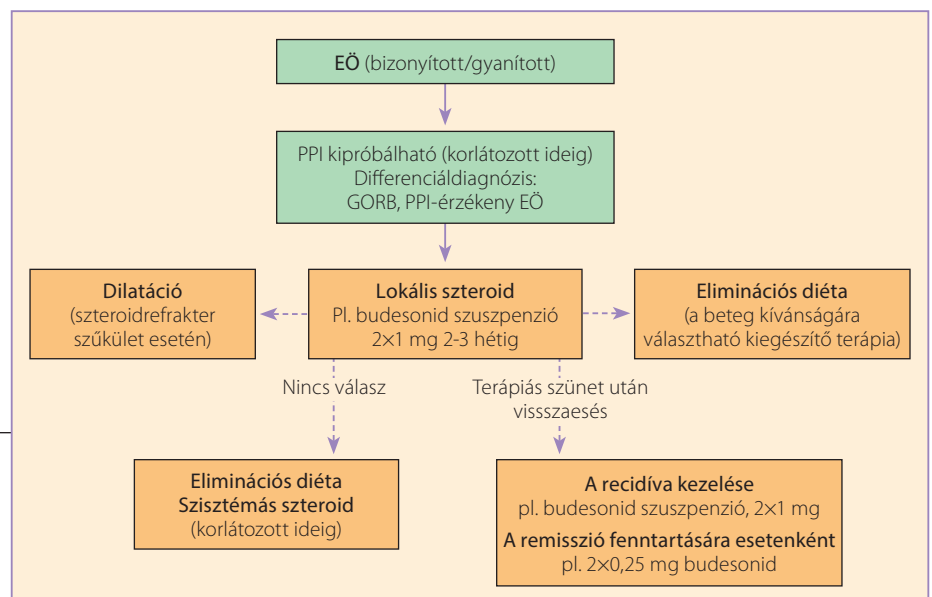
a trigger antigént folyamatosan mellőzték étrendjükből, 3 évig klinikai és szövettani remisszióban maradtak.

Protonpumpagátlók, endoszkópos terápia

A gastroözofageális reflux betegség (GORB) a leggyakrabban fölmerülő klinikai differenciáldiagnózis, mivel GORB esetében is találkozhatunk a nyelőcső eozinofiliájával. Egyes, nem egyértelmű özofageális eozinofiliákban, ahol az EÖ gyanúja fölmerül, van jelentősége a korlátozott ideig alkalmazott PPI-terápiának, hogy a PPI-re reagáló nyelőcső-eozinofiliákat differenciáldiag-

nosztikailag el tudjuk különíteni. Egy prospektív vizsgálatban a felső tápcsatornai panaszok miatt gyomortükrözésen átesett 712 felnőttből 35 betegnél (5%) eozinofiliát találtak a szövettani mintavétel során.⁹ Ezeknek a betegeknek a 70%-a a nyelési nehezítettséget vagy a falatelakadást nevezte meg vezető tünetként, 55%-uknak volt allergiás anamnézise. A nyelőcső-pH monitorozása 80%-uknál kóros eredményt adott. Nyolchetes rabeprazolkezelés (naponta 2x20 mg) után 26 beteg (75%) kóreltani remissziót mutatott. Közülük 17-en refluxbetegnek bizonyultak, 9 páciens EÖ diagnózist kapott. PPI-terápiára javulás az EÖ-betegen 50%-ánál jelentkezett. A pH-monitorozás a PPI-terápiára várható választ nem jelezte előre.

A Mayo Klinika retrospektív vizsgálatában 161 EÖ-ben szenvedő beteg 293 endoszkópos nyelőcsőtágítását értékelték.⁵ Szövödményként mélyre terjedő nyálkahártya-repedést 27 páciensnél (a dilatációk 9%-ában) észleltek. További 3 beteg esetében történt perforáció (1%), és egy esetben súlyos vérzés. Minden szövödményes esetet sikeresen kezeltek konzervatív terápiával. Egy egyváltozós elemzésben a következő szövödmény-



2. ábra. Az eozinofil özofagitisz kezelési algoritmus

EÖ: eozinofil özofagitisz; GORB: gastroözofageális reflux betegség; PPI: protonpumpagátló

Irodalmi adatok¹⁵ alapján

Klinikai jelentőség

EÖ gyanúja esetén a kezdeti nagy dózisu PPI-kezelés hasznos az ún. PPI-érzékeny nyelöcsö-eozinofiliák elkülönítésében. Egyedi esetekben a lokális szteroid és a PPI együttes adása megfontolható. A szteroidkezelésre nem reagáló szükületek endoszkópos tágitást igényelnek.

hez vezető kockázati tényezőket azonosították (zárójelben a megfelelő esélyhányados): proximális szükület (5,6), szükület a nyelöcsö középső részén (4,9), nem átjárható szükület (2,5), egy ülésben végzett többszöri tágitás (3,7), dilatátor >15 mm (5,0). Ezek ismeretében az endoszkópos kezelés kockázata kicsinek tekinthető, ha gondosan végzik a beavatkozást. Az endoszkópos nyelöcsötágitás azonban csak szteroidra nem reagáló szükület esetében javasolható (2. ábra).

Nyilatkozat. A szerző előadásait és kutatási tevékenységét a Dr. Falk Pharma (budesonid) támogatta.

EOSINOPHILE ÖSOPHAGITIS • VOL 139 / NO 6 / 2014 / DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

Levelezési cím: prof.miehlke@mdz-hamburg.de

Irodalom:

1. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, et al. Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2012;143:321–324
2. Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, et al. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology* 2012;142:1451–1459
3. Hirano I, Moy N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic esophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut* 2013;62:489–495
4. Hruz P, Straumann A, Bussmann C, et al. Swiss EoE study group. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: a 20-year prospective, population-based study in Olten County, Switzerland. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1349–1350
5. Jung KW, Gundersen N, Kopacova J, et al. Occurrence and risk factors for complications after endoscopic dilation in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2011;73:15–21
6. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, et al. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:988–996

7. Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J, et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:797–804

8. Mahesh VN, Holloway RH, Nguyen NQ. Changing epidemiology of food bolus impaction: is eosinophilic esophagitis to blame? *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:963–966

9. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:110–117

10. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology* 2013; Aug 13. doi:pii:S0016-5085(13)01161-X

11. Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2010;139:1526–1537

12. Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, et al. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. *Allergy* 2012;67:477–490

13. Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Longterm budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:400–409

14. Syed AA, Andrews CN, Shaffer E, et al. The rising incidence of eosinophilic oesophagitis is associated with increasing biopsy rates: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:950–958

15. von Arnim U, Miehlke S, Madisch A, et al. Eosinophile Ösophagitis – Neues zur Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Z Gastroenterol* 2014;52:296–305

Laktáz enzim a tejcukor emésztéséhez



4500 FCC U
enzimaktivitás
kapszulánként

Laluk® 4500

Speciális - gyógyászati célra szánt - tápszer
laktáz enzim hiányos egyének részére.

ételbe keverhető laktáz

- azonnali hatás
- pontos adagolás
- kényelmes kiszérelés



rágótabletta

A 100x kiszérelés általános támogatással rendelhető
Térítési díj: 2.177.-Ft, Fogy.ár: 4.950.-Ft



További szakmai információért kérjük, olvassa el az alkalmazási előíratot vagy hívja információs irodánkat:
Strathmann KG képviselö • Telefon: (36-1) 320-2865 • info@strathmann.hu
Az információ lezárásának időpontja: 2014. január 15.

Kommentár

Eozinofil nyelőcsőgyulladás

Az eozinofil granulociták a perifériás vérben átlagosan 350 sejt/mm³ koncentrációban fordulnak elő, és a nyelőcső-nyálkahártyát kivéve az egészséges gyomor-bél rendszer mindegyik szakaszának nyálkahártyájában megtalálhatók. A nyelőcsőben való megjelenésük betegségekhez társul: reflux özofagitisz (GORB) egyes eseteiben; Barrett-nyelőcsőben és ritkábban gyógyszer indukálta, fertőzőes, parazitás nyelőcsőgyulladásban; vaszkulitiszek, Crohn-betegség, eozinofil gasztroenteritisz, mieloproliferatív kórképek nyelőcső-érintettségében is kimutathatók.

Az eozinofil özofagitisz (EÖ) a nyelőcső viszonylag „új”, immunmediált allergiás krónikus megbetegedése. Klinikai tünetei – gyomorégés, mellkasi fájdalom, odino- vagy diszfágia, falatelakadás – a gyakori GORB-ra is jellemzők és endoszkópos vizsgálat indikációját képezik. Az EÖ-ben endoszkóposan látható eltérések: a nyelőcső körkörös gyűrűi, az ún. trachealizáció és a hosszanti csíkok által képzett „krepp-papír-rajzolat”, a redőkön látható finom fehér exsudátum és a kialakuló szűkületek mellett a diagnózis alapját a szövettani kép adja: nagy látóterenként több mint 15 eozinofil sejt jelenléte a hiperplasztikus nyelőcső-nyálkahártyában.

Epidemiológia

Landres alkalmazta először (1978-ban) az eozinofil özofagitisz elnevezést vigorózus achaláziás beteg nyelőcsőjében látott kifejezett eozinofil granulocitás beszűrődés miatt, és úgy gondolta, az eozinofil gasztroenteritisz olyan formájával van dolga, amely-

ben meghatározó a nyelőcső motoros diszfunkciója. Lee és mtsai 1985-ig 11 gyermekkori esetet írtak le, majd Attwood 12 felnőtt betegségét bemutató 1993-as tanulmányáig csak szórványos eseteket publikáltak.¹

Az utolsó két évtizedben egyre nagyobb számban ismerték fel az EÖ-t földrajzilag eltérő helyeken, álta-



Dr. Németh Anna Mária

Klinikai főorvos, Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

lánban fejlett szociális és ipari környezetben. Egy 25 gyermekkori EÖ eredményeit összegző epidemiológiai tanulmányban, 2013-ban az incidenciát – a geográfiai helytől függően – 0,7–10/100 000/évnél, a 100 000 gyermek lakosra jutó prevalenciát 0,2–43-nak találták. Az összegzett prevalencia az elvégzett felső pánendoszkópiák 3,7%-a volt, a legmagasabb prevalenciát azokban az esetekben találták, amikor a gyermeket nyelési nehezítettség, falatelakadás miatt vizsgálták. A felnőttkori EÖ esetek prevalenciáját 2008-ban az Egyesült Államokban 52/100 000 főre becsülték, ez a végzett gasztroszkópiák kb. 0,5%-ának felelt meg; napjainkra a központi patológiai laboratórium több mint 14 000 beteget regisztrált. Mind a gyermek-, mind a felnőttkori

EÖ incidenciája és prevalenciája jelentősen növekszik, habár a prevalencia növekedésében nyilván szerepet játszik az, hogy a hosszú lefolyású, változó intenzitású kórképet ma könnyebben felismerik az orvosok. Svájc északi részén az éves incidencia emelkedését 2,45 új esetnek találták az utolsó 6 évben. Magyarországi összesített adatok nem állnak rendelkezésre.

A felnőttek átlagéletkora 30–50 év a diagnózis idején, és bár az EÖ minden emberi rasszban előfordul, a kaukázusiak között a leggyakoribb, mind felnőtt-, mind gyermekkorban. Szembeötlő, hogy a férfi és női betegek aránya 3:1.

Kóreedet és öröklődés

A betegség kiváltásában allergiás mechanizmus – táplálékkal fogyasztott vagy belégzett allergén szerepe – feltételezhető. Az EÖ-betegen kórtörténetében kimutatható szezonális allergia (40–50%), továbbá asztma (30–40%) és ételallergia (30–40%) is. Számos betegnél magas az össz-IgE és a táplálék-, illetve légúti allergénekre specifikus IgE vérszintje, vagy pozitív a prick teszt. Gyermekkorban a táplálékallergénekre való érzékenység dominál, felnőttek esetében ez nem általános, de kétharmadukban kimutatható szenzitizáció keresztreakáló növényi allergén komponensekre, főként profilinre és PR-10 proteinre.

Egyértelmű, hogy az EÖ kialakulásában környezeti tényezők mellett genetikai faktorok is szerepet játszanak, erre utal a kaukázusi populáció és a férfiak túlsúlya mellett a családi halmozódás a betegek között és a testvérek gyakori érintettsége. Az EÖ-beteg elsőfokú rokonai között 6,8%-os gyakorisággal találunk másik beteget. A komplex poligén etiológia mellett egyre több adat gyű-

lik össze a patogenezis molekuláris hátteréről. A betegség T_{H2} -/allergiás komponensét 2001-ben írták le, amikor kimutatták az interleukin-5-öt (IL-5) exprimáló T-sejteket és IgE-hordozó immunsejteket a nyelőcső-biopsziákban. Állatmodellek is megerősítették, hogy allergiás gyulladás lehet az EÖ beindítója, és az eozinofil infiltrátum T_{H2} -citokinek és mediátorok (pl. IL-5, IL-13, eotaxin) megjelenésével társul. A humán EÖ-t további változatos immunsejtes beszűrődés jellemzi: T-sejtek, plazmasejtek, hízósejtek, dendritikus sejtek. Humán EÖ-s nyálkahártya-biopszia transzkriptomanalízise az éphez viszonyítva 500 gén diszregulációját mutatta, elsősorban az eozinofil kemoattraktáns eotaxin-3 és a kemokin ligand-26 voltak a fokozottan exprimált gének. A megemelkedett szintű citokinek (IL-13, TGF- β , periosztin, thymusstromális limfopoetin) komplex kaszkád hálózata a nyelőcső-nyálkahártya számos patofiziológiai változásáért felelős. Az EÖ-re való hajlammal kapcsolatba hozhatóan az 5q22-es kromoszómakar egyetlen lokuszán találtak két gént, melyek egyike, a *TSLP* az allergiás gyulladások fő szabályozója és számos immunsejtet aktivál. EÖ-s nyelőcsőben ennek expressziója megemelkedik. Bizonyosan van genetikai és biológiai kapcsolat az EÖ és a vele gyakorta társuló asztma és atópiás dermatitisz között, számos adat gyűlt össze ennek, továbbá a férfi dominancia és a kortikoszteroidérzékenység genetikai hátterének vonatkozásában.

Kórlefolyás

A betegség természetes lefolyásáról kevés ismeretünk van: egyéb gyulladásos bélbetegségekhez hasonlóan kezeletlenül a nyelőcső irreverzibilis károsodásához, szűkület kialakulásához vezet. A kezeletlen esetek 95%-ában előbb-utóbb a szilárd ételekre nézve kialakul a diszfágia. Régebben, 2003-ban 30 aktív, nem kezelt beteg 11 éves követéséről számoltak be, akiknél az eozinofília és a diszfágia perzisztált, de nem volt súlyos. A svájci EÖ-adatbázis 220 betegének kórtörténetét áttekintve összefüggést találtak a diagnózis készítése és a nyelőcsőszűkület kialakulása között. Azoknál, akiket a tünetek megjelenését követő 2 éven belül diagnosztizáltak, 17%-ban, 20 év utáni diagnózis esetén 70%-ban találtak szűkületet. Az EÖ nem csökkenti az életkilátásokat, nem tudunk arról, hogy prealignus vagy malignus eltéréseket okozna, de sokszor jelentősen rontja az életminőséget.

Eozinofil özofagitisz és GORB

A differenciáldiagnózis szempontjából elsősorban a GORB jön szóba, mely szintén társulhat eozinofil sejt beszűrődéssel a visszafolyó étel antigénhatása és a nyelőcső-epitélium intercelulláris réseinek reflux okozta kiszélesedése miatt, amely elősegíti az antigénhatás érvényesülését és a gyulladásos folyamat aktiválódását. Kutatásokból tudjuk, hogy a GORB okozta nyelőcsőlézió létrejöttében is komoly szerepet játszanak a citokinek. A protonpumpagátlók (PPI) összetett gyulladásgátló hatással bírnak, ebben benne foglaltatik a proinflammatorikus citokinek képzésének gátlása is. Ezért a PPI-kezelésre gyógyuló, PPI-reszponzív nyelőcső-eozinofiliát el kell különíteni az EÖ-től!

Diagnosztika

Az EÖ diagnózisának alapja az endoszkópia során vett biopszia, melyet a leginkább gyulladásos területéről, de mindenképpen több helyről kell venni, mert az eozinofil sejt beszűrődés göccs. A beteg követése, a terápia sikerének értékelése újabb biopsziát igényelne, mert a klinikai tünetekből nem lehet következtetni a betegség aktivitására, de mert ez invazív vizsgálat, egyéb módszerekkel próbálkoznak. Ilyen pl. a giardiázisban már alkalmazott „Enterotest-szalag teszt”, melynek során az éjszakára lenyelt szalag egyes részleteiben vizsgálják a lumenális szekrérumot – az eozinofil sejtek termékeit (eozinofil peroxidáz, neurotoxin és bázikus protein), amelyek jól korrelálnak az eozinofil sejt számmal és így az aktivitással. Potenciális noninvazív *in vitro* módszer a technéciummal jelzett heparin próba. Próbálkoznak a kilégzett nitrogén-oxid mérésével is, mely eozinofil asztmában használatos módszer, de az eddigi eredmények nem meggyőzőek. Az egyéb – nyomásmérést igénylő – nyelőcsőbetegségekben is alkalmazott endoFlip pontos információkkal szolgál a nyelőcső átépüléséről (remodelling).

Kezelés

A betegség kezelésének indikációi: az életminőség javítása, annak az eozinofil infiltrációnak a megszüntetése, amely változóan hosszú idő alatt a nyelőcsőfal kiszélesedéséhez, merevé válásához (az ún. nyelőcső-remodellinghez) vezet, a szűkület és a falat-elakadás megelőzése. Továbbá fontos a herpes simplex vírus okozta súlyos, akut és nagyon fájdalmas fekélyes özofagitisz megelőzése is, amelynek az utóbbi évek kutatásai alapján a kezeletlen EÖ komoly kockázati tényezője.

Kezelés

A kezelés első lehetősége a diéta, melynek legszigorúbb formájával – gyermekeknél 8 héten keresztül nazogasztrikus szondán adagolt

aminosav alapú elementáris diétával – 94%-os remissziós ráta érhető el, ez tehát egyenrangú a szteroidkezeléssel. Felnőttekkel hasonló tanulmányt végeztek 2013-ban, de csak a páciensek kétharmada tartotta 4 hétig a diétát, és a betegek felénél lehetett teljes szövettani remissziót megállapítani. A diéta második formája a bőr allergiatesztjén alapult, ez gyermekeknél 53–77%-os remissziót eredményezett, felnőttekre ez az adat (kisszámú eset alapján) 26% volt. A különbség azzal is magyarázható, hogy az életkorral csökken az étel indukálta IgE-hiperszenzitivitás. A harmadik diétás lehetőség az empirikus eliminációs diéta. A tej-, tojás-, szója-, búza-, mogyoró- és halmentes diétát 2006-ban alkalmazták először, 6 hétig, gyermekeknél, és 74%-os komplett remisszió volt az eredmény. Felnőttek hasonló diétája is 70% körüli remissziót eredményezett, így EÖ-ben mindenképp ennek az eliminációs diétának a folyamatos betartása ajánlható.

A gyógyszeres kezelést illetően először szisztémás szteroid készítmények 95%-ban sikeres alkalmazásáról számoltak be 1998-ban, de a gyógyszer elhagyását 90%-ban visszaesés követte. A szisztémás szteroid adása a mellékha-

tások miatt különösen gyermekkorban előnytelen, ma csak topikus szteroiddal szembeni rezisztencia esetén alkalmazzuk. A két helyileg alkalmazható szteroid a fluticason-propionát 440–880 µg/nap dózisban, naponta kétszer és a budesonid 2 mg/nap dózisban 4–8 hétig, szükség esetén tovább. Mellékhatás a nyelőcső kandidiázisa lehet.

A már kialakult szűkületek tágítása – bár az akut nyelőcsőgyulladás fázisában nem javasolható – általában sikeres, szövödménymentes, és hosszú tünetmentességet eredményez.

Helicobacter pylori fertőzés és a nyelőcső eozinofiliája

Ökológiai okok is feltételezhetők annak a jelenségnek a hátterében, hogy miközben a *H. pylori* fertőzés prevalenciája csökken, az EÖ prevalenciája növekszik, tehát a két körkép inverz asszociációt mutat. Az USA-ban 165 ezer beteg biopsziáinak vizsgálata során 3,5%-ban találtak nyelőcső-eozinofiliát és 6,8%-ban *H. pylori* infekciót, az eozinofília és a *H. pylori* fertőzés 95%-ban nem fordultak elő együttesen. Több éve felmerült annak a lehetősége, hogy a *H. pylori*val való fertőzöttség egyfajta védelmet jelent az asztmával,

az allergiás rinitisszel és az atópiás dermatitisszel szemben e betegségek és a *H. pylori* fertőzés inverz asszociációja miatt; most a nyelőcső-eozinofiliájáról bizonyosodott be ugyanez. Több hipotézis áll rendelkezésünkre ennek magyarázatára: a *H. pylori* fertőzés a rosszabb higiénés körülmények között élő gyermekeknél alakul ki, míg az allergiás eredetű betegségek számának emelkedése a jobb higiénéjű környezet, a csökkenő gyermekkoros fertőzések immunrendszeri hatásával is magyarázható. A korai *H. pylori* fertőzés a T_{h1}-válasz irányába mutató predispozíciót jelent, az eozinofília T_{h2} által mediált allergiás válaszreakció.

Magyarországon csak szórványos felnőttkori EÖ eseteket észleltünk, ennek egyik oka talán a hazai populáció jelentősebb *H. pylori* fertőzöttsége lehet.

Levelezési cím: nemann2@freemail.hu

Ajánlott irodalom:

1. Eosinophilic esophagitis – összefoglaló cikkek. Dig Dis 2014;32(1-2):11–148
2. Lippai D, Tulassay Zs. Eosinophil oesophagitis. Orv Hetil 2010;151(30):1225–1231
3. Dellon E, et al. Inverse Association of Esophageal Eosinophilia with Helicobacter pylori. Based on Analysis of US Pathology Database. Gastroenterology 2011;141:1586–1592



Modernes Augen- und Laserzentrum Leipzig

sucht zur Verstärkung des Teams ein/e Augenarzt/in für die konservative Sprechstunde.

Wir sind ein operatives Zentrum mit dem Leistungsspektrum

von refraktiver Chirurgie, Katarakt-, Lidchirurgie, Makuladiagnostik, Kindersprechstunde und allgemeine

Augenheilkunde. Unser Team besteht zur Zeit aus 5 Augenärzten.

Eine aussagekräftige Bewerbung schicken Sie bitte in deutscher Sprache an: per Mail: info@augen-und-laserzentrum.de oder per Post:

Dr Laszlo Kiraly

Augen -und Laserzentrum Leipzig • Lampestr. 1. • 04107 Leipzig